

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

444

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BOIVIN, JEAN-MARIE

NÉ LE 29 SEPTEMBRE 1909

A BLÉRÉ (INDRE-&-LOIRE)

ÉTUDE
DE L'EXOPHTALMIE
BASEDOWIENNE

PARIS

ÉDITIONS "LE ROUGE ET LE NOIR"

11, RUE DE MÉDICIS

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des mal. de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LE NORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	LANTUEJOUL . Obstétrique.
BARIETY Pathologie médicale.	LAROCHE (G.) . Pathologie médicale.
BENARD (H.).. Pathologie médicale.	LELONG Pathologie médicale.
BERNARD (E.).. Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expériment.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BOULIN..... Pathologie médicale.	Mlle LEVY (J.) Pharmacologie.
BULLIARD Histologie.	LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiât.
CATHALA Pathologie médicale.	MENEGAUX .. Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	MOLLARET .. Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
DOGNON Physique.	MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
FEY Urologie.	MOUQUIN Pathologie médicale.
FUNCK Pathologie chirurgicale.	OBERLING .. Anatomie pathologique.
GALLIARD .. Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
GASTINEL Bactériologie.	PIEDELIEVRE. Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	PORTES Obstétrique.
GAYET Physiologie.	RENARD Ophtalmologie.
DE GENNES .. Pathologie médicale.	RICHET Physiologie.
GIROUD Histologie.	SANNIE Chimie biologique.
HAGUENAU .. Pathologie médicale.	SENEQUE Pathologie chirurgicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.	TROISIER Pathologie expériment.
HAZARD Pharmacologie.	TURPIN Pathologie médicale.
HUGUENIN .. Anatomie pathologique.	VIGNES Obstétrique.
RICHET Obstétrique.	WILMOTH .. Pathologie chirurgicale.
JOANNON Hygiène.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.	LEROUX Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT . Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
GUENIOT Obstétrique.	PHILIBERT .. Bactériologie.
	VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET.....	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.....		BROCQ.....	
BRULE.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER ..	
CHIRAY.....		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT.....		MOURE.....	
DUVOIR.....		QUENU.....	
LIAN.....		SCHWARTZ....	
PASTEUR-VALLERY-		VELTER.....	
RADOT.....			
SEZARY.....			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
LE LORIER....	
LEVY-SOLAL..	
METZGER.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHALLEY-	
BERT, agrégé.	Educ. phys.
LEDOUX-	
LEBARD.....	Radiologie clin.
PHILIBERT, ag.	Microbiologie.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLE...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES GRAND'MERES,

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MON FILS,

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

MEIS ET AMICIS.

A Monsieur le Professeur M. VILLARET,
*Professeur d'Hydrologie Thérapeutique
et de Climatologie à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Necker,
Membre de l'Académie de Médecine,*

qui, après nous avoir ouvert ses laboratoires
de la Faculté de Médecine et de l'Hôpital
Necker, a bien voulu nous honorer de ses
conseils et de la présidence de cette thèse ;
hommage de respectueuse reconnaissance.

A notre Maître, Monsieur le professeur MARCEL LABBE,
Professeur de Clinique Médicale,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Membre de l'Académie de Médecine,

dont les travaux et l'enseignement sont à
la base de cette thèse; hommage d'admiration respectueuse et reconnaissante.

A Monsieur le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON,
Professeur agrégé
d'Hydrologie Thérapeutique et de Climatologie à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

dont les travaux constituent l'essence de
cette thèse qu'il a bien voulu diriger de
très près et pour laquelle il nous a donné
de précieux conseils ; cet hommage de très
respectueuse gratitude.

A MES JUGES

A Monsieur le docteur PIERRE SOULIE,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

qui a bien voulu nous honorer de sa bienveillante et constante amitié, et, en tant de circonstances nous aider de ses conseils. C'est à lui que nous devons l'inspiration, l'orientation, les moyens et tant d'éléments de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage public de notre affection reconnaissante et de notre dévouement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

EXTERNAT :

M. le professeur PIERRE DUVAL
*Commandeur de la Légion d'Honneur,
Professeur de Clinique Thérapeutique Chirurgicale,
Chirurgien de l'Hôpital de Vaugirard,
Membre de l'Académie de Médecine,
H. F. R. C. S.*

M. le docteur CH. COUTELA,
Ophthalmologiste de l'Hôpital Saint-Louis,

M. le docteur O. CROUZON.
*Commandeur de la Légion d'Honneur,
Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de Médecine,*

M. le professeur MARCEL LABBE,
*Professeur de Clinique Médicale,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Membre de l'Académie de Médecine,*

M. le docteur L. BALDENWECK,
Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Beaujon,

qu'ils veuillent bien trouver ici l'hommage
de notre très respectueuse reconnaissance.

STAGE :

M. le docteur LEVANT
Accoucheur de l'Hôpital Beaujon

M. le professeur TEISSIER (in memoriam)

M. le professeur LEREBOULLET,
Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance
Médecin de l'Hôpital des Enfants Assistés,
Membre de l'Académie de Médecine.

A Madame SCHIFF-WERTHEIMER,
Ophthalmologiste de l'Hospice National des Quinze-Vingts

dont nous citerons à chaque pas les travaux,
et qui a bien voulu s'intéresser à cette thèse;
témoignage de respectueuse gratitude.

A Mademoiselle DENYSE KOHLER,
Chef du Laboratoire d'Hydrologie Thérapeutique
et de Climatologie de la Faculté.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL DE TOURS :

STAGE :

M. le docteur H. MOYRAND,

EXTERNAT :

M. le docteur N.-L. LAPEYRE (in memoriam)

qui nous initia à cette chirurgie moderne dont il avait été le pionnier. Son affection bourrue qui nous était chère, nous eût valu, sans doute, de rudes appréciations sur l'intérêt de ce travail.

M. le docteur FRANCIS COSSE,

*Professeur de Clinique Ophtalmologique à l'Ecole de Médecine.
Ophtalmologiste de l'Hôpital.*

INTERNAT :

M. le docteur G. BOSC (in memoriam)

il était le modèle auquel nous essaierons de nous conformer — en vain.

M. le docteur P. GUILLAUME-LOUIS,

Directeur de l'Ecole de Médecine,

Professeur d'Anatomie,

Chirurgien de l'Hôpital,

que tous veuillent bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE TOURS
et particulièrement à MM. les docteurs DENOYELLE
et ANTOINE VIALLE

A NOS MAITRES DE CONFERENCES D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A NOS INTERNES et à M. R. TROTOT

A NOS CHEFS MILITAIRES
et notamment à M. le Médecin Commandant P. MATHIEU

A CEUX DONT L'EXEMPLE M'A FORME :

MON GRAND-PERE PATERNEL,

MON PERE,

MON COUSIN LE DOCTEUR FERNAND BOIVIN,

modèles d'abnégation familiale, de droi-
ture et de conscience professionnelle.

M. le docteur G. BOSC,

M. le docteur RENÉ LEMESLE (de Bléré),

M. le docteur MAXIME STECEWICZ (de Manthelan),

M. le docteur PIERRE SOULIE,

M. le professeur SERGENT,

• des Médecins Français.

que suivre leur exemple soit la règle de ma
vie comme de ma carrière.

A MON GRAND MAITRE. ENFIN, LA LOIRE.

JEAN-MARIE BOIVIN

ÉTUDE
DE
L'EXOPHTALMIE
BASEDOWIENNE

ÉDITIONS " LE ROUGE ET LE NOIR "

PARIS

1937

PLAN ET TABLE

I. — HISTORIQUE.	21
II. — CARACTERES DE L'EXOPHTALMIE DE TYPE BASEDOWIEN :	
1) l'Exophtalmie	33
2) les signes oculaires associés	36
3) les signes négatifs	41
III. — DIAGNOSTIC :	
1) Diagnostic de l'Exophtalmie	49
2) Diagnostic des caractères Basedowiens de cette Exophtalmie	50
3) Diagnostic des syndromes Base- dowiens: les Exophtalmies de cause centrale ou hypophysaire	52
4) Diagnostic de la participation : — thyroïdienne	56
— neuro-végétative.	68
IV. — PRONOSTIC :	
1) du syndrome Basedowien en fonction de l'Exophtalmie	77
2) de l'Exophtalmie : les Complica- tions cornéennes	78

V. — MECANISME.	85
VI. — PHYSIO-PATHOLOGIE :	
1) Recherches cliniques quant à la participation thyroïdienne et sympathique.	99
2) Expérimentation pharmaceutique.	107
3) Application à la clinique.	125
VII. — PATHOGENIE.	133
VIII. — TRAITEMENT :	
1) Les grands traitements de l'hyperthyroïdie	143
2) Traitement du syndrome sympathique.	156
3) Traitement de l'Exophtalmie	160
4) Traitement des Complications	166
X. — CONCLUSIONS.	169
XI. — BIBLIOGRAPHIE	173

HISTORIQUE

La fréquence de l'association clinique d'un goître et d'une protrusion oculaire laisserait supposer qu'une relation ait été établie entre eux dès les premiers âges de la Médecine.

Sans doute la Maladie qui devait plus tard porter le nom de Basedow est-elle d'observation ancienne. Actius d'Amide qui vivait à l'ère de Justinien I^{er} (527-560) est l'auteur d'un très intéressant chapitre sur le Goître. Roger de Palerme dans sa « Pratique » qui date de 1170 prescrivait des éponges et des algues calcinées, donc de l'iode, comme traitement du goître et de la scrofule. Paracelse (1493-1541) fut le premier à établir une corrélation entre le crétinisme et le goître endémique.

En fait si certains ont cru retrouver la première description complète de la Maladie dans le « Traité des Maladies des Yeux » du chirurgien français Saint-Yves (vers 1722) qui rapporte trois cas d'exophtalmie, — l'un observé chez un scrofuleux, — l'autre survenu sans cause appréciable, — le troisième consécutif à une inflammation diffuse de l'œil, — il semble bien difficile d'y trouver l'indication, même ébauchée, de la maladie qui fut décrite depuis lors.

Il est du reste à remarquer qu'aucun départ exact n'était opéré entre la protrusion (exophtalmie) et la distension oculaires (hydrophtalmie). En 1769, Guérin, Chirurgien Major de l'Hôtel-Dieu de Lyon pouvait encore écrire: « Le volume des yeux est assez arbitraire; les uns les ont petits, les autres grands; ceux-ci sont même les plus estimés. Tant que nous les conservons tels que nous les avons reçus, — grands ou petits -- nous n'avons pas à nous

en plaindre; mais il arrive quelquefois qu'un œil dont le volume paraissait décidé en acquiert un plus considérable; on lui donne le nom d'*hydropisie* ou d'*exophtalmie* ».

Il faut en fait attendre le début du XIX^e siècle pour voir progressivement se dessiner l'entité pathologique nouvelle.

La première observation est italienne et fut retrouvée par Stokes dans un texte de Flajani (*Collz. d'osserv. e riflessione di chirurgia*, Rome 1800). Elle relate en effet l'histoire d'un jeune Espagnol qui, depuis trois ans, souffrait d'une tumeur située au-devant du cou, laquelle s'accompagnait de dyspnée, de battements du cœur, d'un pouls rapide et irrégulier. Fait important, la diminution de la tumeur thyroïdienne s'accompagna de la disparition des palpitations. S'agit-il-là réellement de ce que nous appellerions *Maladie de Basedow*? La chose est très discutable, à moins d'y voir la description d'un type clinique anormal.

La seconde observation est de Testa (*Traité des Maladies du Cœur* 1811). Cet auteur signale l'association d'une saillie des globes oculaires et de troubles cardiaques. Malheureusement, il n'est pas davantage prouvé qu'il s'agisse réellement d'un goitre exophtalmique. Trop d'affections peuvent réaliser semblable association.

DEMOURS (*Précis des Maladies des Yeux* 1821) semble approcher de la vérité quand il écrit: « la cause la plus commune de l'exophtalmie est la tuméfaction du tissu adipeux situé au fond de l'orbite. Je donne actuellement des soins à une jeune fille âgée de onze ans. Son œil gauche proémine d'une ligne et demie depuis trois ans. Elle a depuis sa naissance une disposition à un engorgement de la glande thyroïde. Sa mère qui a apporté en naissant la même disposition, a un goitre depuis sa première couche. » Observation que Galezowski voulut, il y a un demi-siècle, opposer au mémoire de Basedow, — mais que M. Gilbert-Dreyfus ne considère pas comme valable, « coïncidence fortuite, dit-il, d'un goitre et d'une exophtalmie unilatérale ».

Pourtant à cette époque le Goitre Exophtalmique était déjà entité.

Le médecin anglais Parry en avait, dès 1786, donné la première observation qui fut seulement connue en 1825, lorsque son fils publia ses œuvres posthumes. « Il est, écrit Parry, une ma-

ladié que j'ai vu cinq fois coïncider avec une dilatation apparente du cœur et qui, je pense, n'a pas été signalée sous ce rapport, par les écrivains médicaux. C'est l'augmentation de volume de la glande thyroïde. Le premier cas que j'ai observé est celui d'une femme de 37 ans, au mois d'août 1876. Six ans auparavant elle avait eu du rhumatisme qui lui avait laissé des palpitations. Celles-ci étaient devenues excessives; chaque systole cardiaque secouait tout le thorax; le pouls battait 156 fois par minute, plein, dur, irrégulier et intermittent par intervalles. La malade n'avait ni toux ni cyanose, mais des accès d'étouffements accompagnés de sensation de constriction et de douleurs sternales. Au bout de trois mois, une saillie du corps thyroïde apparut au niveau du cou et atteignit des dimensions exagérées. Les artères carotides étaient distendues, les yeux saillants hors de leurs orbites, l'aspect général de la malade, celui d'une agitation et d'une anxiété singulières. Les règles étaient supprimées. Depuis quelques semaines était survenu de l'oedème des jambes. Une saignée soulagea la dyspnée et la douleur sternale, mais l'oedème augmenta jusqu'à l'ombilic et la malade succomba. « Tout y est, écrit M. Souques, — et la fameuse triade symptomatique de nos classiques — et même certains symptômes accessoires ». Bien que cette observation ait été rejetée par Jaccoud en raison de la précession et de la prédominance des signes cardiaques, — bien que, par ailleurs, l'exophtalmie ait été absente dans les quatre autres cas rapportés par Parry, « il paraît aujourd'hui certain, selon l'estimation de M. Gilbert-Dreyfus, qu'à soulever la question de priorité, on ne saurait la résoudre qu'en sa faveur ».

...Maladie de Parry, — Maladie de Graves, aussi.

Car si la publication du célèbre mémoire de Basedow fixant définitivement la science sur les symptômes de la maladie qui, depuis lors, porte son nom, date de 1840, — en 1835 déjà. Graves, dans ses leçons cliniques professées à l'Hôpital de Dublin, avait insisté sur les caractères d'un syndrome dont il ne connaissait auparavant nul exemple. Il en donnait plusieurs observations dont la troisième est surtout remarquable : Il s'agissait d'une jeune femme de vingt ans sujette depuis deux ans à des accès nerveux hystériformes. Au bout de deux mois on s'aperçut que son pouls s'accélérait et qu'elle maigrissait. Un an plus tard

on observa une exophtalmie et une tuméfaction en fer-à-cheval du corps thyroïde. Quatorze mois après, le cœur présentait tous les caractères assignés par Laënnec à l'« anévrysme passif » du cœur, — et la malade succombait en asystolie.

Ces leçons ne furent publiées qu'en 1843, soit huit ans plus tard, — alors que le mémoire de Basedow était paru depuis trois ans. Il ne semble pas qu'aucun des deux auteurs ait eu connaissance des travaux de l'autre; les relations scientifiques internationales n'étaient pas à cette époque développées comme elles le sont actuellement et il semble que la priorité de la description ait été revendiquée pour les nations plus que pour les auteurs. Ceux-ci en fait semblent bien s'être ignorés et « par une double et singulière coïncidence, doués d'une sagacité et d'un sens clinique remarquables, avoir reconnu chacun de leur côté l'existence d'une affection insolite qui ne rentrait pas dans les cadres nosologiques habituels ».

Il est donc juste d'associer au nom de Graves celui de Basedow.

Il serait, à notre avis, plus juste encore, d'y associer celui de Parry, et surtout de le conserver seul.

Nous capitulerons néanmoins devant l'usage et désignerons comme tout le monde, sous le nom de *Maladie de Basedow*, le *Goitre Exophtalmique vrai*, tel que cet auteur le décrivit.

Parurent ensuite les travaux de Begloie, Stokes, Henoch, Helfft, Lubarsch, Hensinger, Romberg, Schoch et Koeben, de Graefe et Pael.

Puis ce fut en France le grand Charcot, alors chef de clinique à la Salpêtrière (comme devait l'être plus tard son fils, le non moins glorieux Commandant Charcot) qui devait la connaissance du *Goitre Exophtalmique* à un étudiant étranger à qui il donnait des leçons. En 1856 il en rapportait le premier cas parisien, suivi bientôt d'un second (1859), puis d'un troisième (1861).

Dans l'intervalle Aran avait transporté le débat devant l'Académie de Médecine et le mémoire de Fischer sur l'« *Exophtalmie cachectique* » (*Arch. Gén. Méd.* II 1859) venait de faire le point des recherches étrangères.

Trousseau fut chargé par l'Académie de Médecine, d'un rapport sur ces observations et travaux. Défenseur de la nouvelle

maladie, il provoqua au sein de cette assemblée une discussion violente qui le mit aux prises avec Bouillaud, Piorry et Beaud. Du moins en devait sortir bien fixée et définitivement établie la description classique du Goitre Exophtalmique, — description à laquelle Pierre Marie devait plus tard ajouter le Tremblement. Ses admirables « Cliniques de l'Hôtel-Dieu de Paris » (1898) en contiennent quelques observations d'où il tirait des conclusions qui, pour nous paraître actuellement, en certains points, erronées (et peut-être exactes demain), renfermaient en elles le germe des travaux les plus modernes.

Dans l'intervalle, en effet, Claude-Bernard et Vulpian avaient repris les expériences de Pourfour du Petit et de Biffi sur le Système Sympathique Cervical, expériences célèbres que l'on sait. L'auteur de l'« Introduction à l'Etude de la Médecine Expérimentale » et de « Arthur de Bretagne » l'avait notamment montré composé de deux ordres de fibres : les unes oculo-pupillaires, les autres vaso-motrices, — et les travaux de Dastres et Moret avaient permis de séparer les origines des fibres vaso-dilatatrices et vaso-constrictrices.

Nous reviendrons ultérieurement sur ces expériences, mais ne pouvons résister à la tentation de citer ce que, dès 1898, en concluait le génial Tourangeau : « M. Peter (chef de Clinique à l'Hôtel-Dieu) et moi, nous avons découvert... un fait qui n'a pas encore été signalé et sur lequel j'appelle toute l'attention des observateurs; c'est l'existence de la « tache cérébrale », c'est-à-dire que si l'on irrite légèrement l'épiderme, au bout de deux minutes tout au plus, on voit apparaître une belle tache rouge qui persiste plus d'une minute... Or je dis que ces trois phénomènes : accélération du pouls, augmentation de la caloricité, tache cérébrale, — sont de même ordre, qu'ils tiennent à une même cause, une modalité profonde du Grand Sympathique et du système nerveux vaso-moteur en particulier ». Trousseau en effet, nous le verrons, fait du Goitre Exophtalmique, une « névrose congestive » : « N'est-il pas permis de penser, dit-il, qu'un état morbide qui est caractérisé par des congestions rapides de durée variable et à marche paroxystique, peut reconnaître pour cause prochaine une modification de l'influx nerveux, — et doit conséquemment, être rangé dans la classe des névroses? D'ailleurs

la congestion de la glande thyroïde et des globes oculaires, ne peut-elle être comparée à une sorte d'érection pathologique de ces organes, — et les belles expériences de M. Claude-Bernard sur le Grand Sympathique ne nous autorisent-elles pas à comparer les congestions morbides du Goitre Exophtalmique, à ces congestions anormales que le savant physiologue détermine dans différentes parties du corps en irritant ou en coupant les branches du système nerveux végétatif? ».

Sans doute, nous le répétons, cette interprétation n'est-elle plus admise actuellement en bloc, mais peut-on nier que Trousseau n'ait le premier et très tôt, entrevu toute l'importance du système sympathique dans le déterminisme des symptômes et accidents du Goitre Exophtalmique, ouvrant ainsi la voie à l'expérimentation la plus récente? Cette « augmentation de la caloricité » n'a-t-elle pas pour corollaire l'augmentation du coefficient de résistivité de la peau que traduit la moderne augmentation de l'angle d'impédance? Enfin, qu'est le signe de Marañon, sinon la « tache cérébrale » de Trousseau?

Quoi qu'il en soit, avec Trousseau cesse l'époque que l'on pourrait appeler « héroïque » du Goitre Exophtalmique. Sa symptomatologie (que complètera Pierre Marie) est désormais précisée, fixée. La maladie est une.

Commence alors la seconde phase historique de la Maladie de Basedow. Quelle en est la cause? Par quel mécanisme?

Il n'est pas dans nos desseins d'étendre à tout le Goitre Exophtalmique, le sujet déjà très vaste de cette thèse; — mais, de même que l'histoire de son unité est celle de l'exophtalmie Basedowienne elle-même, de même devons-nous envisager en bloc l'évolution des idées pathogéniques, nous réservant ensuite de choisir lorsque sera venu le moment d'interpréter la cause même et le mécanisme efficient de l'exophtalmie.

Basedow avait fait du Goitre Exophtalmique le résultat d'un trouble circulatoire et d'une dyscrasie sanguine liés « à des scrofules cachées ». — ce contre quoi s'élevèrent Trousseau, Virchow et de Graefe qui refusèrent d'y voir aucun rapport avec la chlo-

rose. Avant même les expériences de Claude-Bernard, dès 1855, Köeben, attribuait l'ensemble des manifestations fonctionnelles de la maladie, à la compression du sympathique cervical par le goitre, — conception qui, en ce qui concerne l'exophtalmie, répond sans doute à certaines exophtalmies goitreuses, mais certainement non à l'exophtalmie Basedowienne. Piorry faisait intervenir au surplus une compression des vaisseaux du cou.

Puis ce furent les nouvelles expériences de Claude-Bernard et Vulpian. Premières expériences sur lesquelles Aran bâtit sa conception de la Maladie de Parry, trouble du sympathique cervical (« névrose » dira Trousseau). Nouvelles expériences ensuite, pouvant expliquer les anomalies de l'exophtalmie.

Un peu plus tard (1893) se basant sur les travaux de Müller, on pensa trouver l'étiologie dans des lésions médullaires. Un pas de plus et Panas, Bienfait et Rendu, envisagèrent la possibilité d'une atteinte simultanée (lésion ou névrose) du Vague et du Sympathique au niveau même du Bulbe « centre commun à ces deux nerfs ». Les lésions qui auraient été constatées, et les expériences de Filehne, donnaient quelque vraisemblance à cette opinion.

D'abord considéré uniquement comme ayant un rôle mécanique de compression, le goitre ne fut suspecté dans sa sécrétion interne qu'en 1886 par Gauthier de Charolles qui considérait le goitre exophtalmique comme résultant d'un trouble primitif de la sécrétion thyroïdienne aboutissant à la production de substances nuisibles agissant sur les centres nerveux. Möbius reprit plus tard cette théorie autotoxique, mais sous forme d'hypersécrétion (hyperthyroïdie), là où Gauthier et Renaut n'avaient professé que viciation, c'est-à-dire dysthyroïdie. Dans le même temps, Verhneeren isolait du corps thyroïde une substance à laquelle il donnait le nom de « thyroïdine », suivi par Franckel et Bauman qui en extrayaient d'autres principes.

Dès lors les recherches se multiplient. Brissaud et Pierre Marie reprenant la question, font de la maladie de Basedow un complexe relevant de la glande thyroïde pour une part, — du système nerveux pour une autre part, — la fonction de celle-là n'étant perturbée que par l'altération de celui-ci. Conception

qu'Abadie, au Congrès de Médecine de 1907 interprète à son tour de la façon suivante : les symptômes Basedowiens relèveraient d'une excitation permanente des seules fibres vaso-motrices du sympathique cervical ou de leur noyau d'origine. Sous cette influence les artères carotides et thyroïdiennes s'ectasieraient; la glande thyroïde ainsi irriguée s'hypertrophierait et déverserait dans le sang une substance toxique responsable des symptômes secondaires.

Pour d'autres auteurs, au contraire, le *primum movens* part du corps thyroïde et la Maladie de Basedow est conséquence d'interréactions glandulaires.

Dès 1895, Gley, au Congrès de Médecine de Bordeaux, dépassant en ceci l'expérimentation, invoque une pathogénie parathyroïdienne. De fait, des auteurs modernes (Bastai et Dogliotti) ont été amenés à supposer que l'hyperactivité parathyroïdienne, en tant que cause d'hypercalcémie, peut provoquer une exagération de la stimulation du système sympathique.

L'hypothèse d'une participation thymique fut ensuite soulevée, d'abord par Bonnet, ensuite par Thobercke et Capella, fondée sur la persistance ou l'hypertrophie de cette glande dans 3/4 des cas d'autopsies de malades Basedowiens. L'opinion de cause à effet soutenue par Hart paraît en accord avec les expériences de Bircher; malgré le renouveau que lui a apporté M. Gaudier, elle est actuellement très controversée. Un fait demeure néanmoins : l'influence du thymus sur certaines formes de l'affection, celle des extraits thymiques sur le sympathique et surtout sur le vague, les bons résultats de l'adjonction d'une thymectomie à une thyroïdectomie.

La grande fréquence de la Maladie de Basedow chez la femme, les poussées évolutives calquées sur les épisodes génitaux, l'action des extraits ovariens, indiquent une influence certaine de l'ovaire.

L'hypersécrétion d'adrénaline d'une surrénale lésée ou troublée dans son fonctionnement, peut perturber le système sympathique, au moins provisoirement.

Il n'est pas jusqu'à la sécrétion pancréatique interne qui n'ait été suspectée.

Agissant ou non par voie hépatique hormonale, il est hors de doute qu'un facteur « nutrition » joue dans le déterminisme du

Goitre Exophtalmique. Dans les Empires Centraux, pendant la guerre, rapporte M. Sédillot, du fait des restrictions alimentaires imposées aux populations, le Goitre Exophtalmique, comme le Diabète, avaient à peu près complètement disparu. MM. Villaret, Justin-Besangon et leurs collaborateurs étudiant récemment l'altération de certaines glandes endocrines au cours de l'alcoolisme chronique, ont observé des modifications histologiques et anatomiques très prononcées au sein du corps thyroïde. Cliniquement d'ailleurs, dans un premier stade d'alcoolisme, la nervosité, la trémulation peuvent s'associer à un certain degré de tuméfaction thyroïdienne et à une élévation du métabolisme de base. Ces auteurs envisagent une insuffisance de la sécrétion gastrique interne entraînant probablement la carence d'un facteur essentiel très voisin des vitamines (Vitamine B surtout).

L'Hypophyse surtout, « plaque tournante de tout le système hormonal neuro-végétatif » a été, — et très récemment — mise en cause. Des associations de Goitre Exophtalmique avec une Acromégalie, un Diabète insipide ou un Syndrome de Cushing, — ont été signalées. Nous donnerons plus loin quelques observations d'exophtalmie chez des Acromégales. Une diminution bitemporale du champ visuel, des lésions de la selle turcique, ne seraient pas rares chez les Basedowiens. Des lésions hypophysaires ont été d'ailleurs décelées à l'autopsie de ces malades. L'irradiation hypophysaire donne parfois des résultats.

Nous développerons ultérieurement la question. Elle pourrait d'ailleurs n'être qu'une modalité d'une pathogénie toute différente : l'origine nerveuse centrale de la Maladie de Basedow, — ou du moins de certains de ses symptômes. Bon nombre d'auteurs, frappés de la ressemblance entre certains signes de la Maladie de Basedow et certains signes de la série Parkinsonnienne, par exemple, n'ont pas hésité à mettre en cause le diencéphalomésencéphale.

Nous quittons ici le terrain solide et, pour rester sur le plan historique, nous nous arrêterons avec les travaux d'auteurs tels

que Cléret (1911) et surtout MM. Laignel-Lavastine, Sainton, etc., qui n'ont cessé de travailler la question, à la seule étape pathogénique actuellement certaine : le Goitre Exophtalmique étant le résultat d'une affection thyroïdienne quelle qu'elle soit (des cas de cancer thyroïdien ont été signalés) survenant chez un individu qui « fera son syndrome de Basedow avec le système neuro-végétatif qu'il possède ».

Des progrès ont en revanche été faits dans la connaissance de ces modalités réactionnelles du système neuro-végétatif. Nous verrons ultérieurement comment l'étude du Réflexe oculo-cardiaque, les épreuves pharmacodynamiques et autres, permettent d'apprécier ces modalités, la prépondérance d'un système sur l'autre ou seulement leur état d'instabilité. Ceci appartient à l'évolution générale de la médecine.

Mais, précisément, nous ayant amené à ce stade avancé de la connaissance du Goitre Exophtalmique, ces mêmes épreuves, ainsi qu'il en advint en d'autres occurrences, en provoquèrent le démembrement.

La mesure du Métabolisme de base chez ces malades, devait le parachever.

Discuté par beaucoup d'auteurs, et encore tout nouvellement, son chiffre paraît pourtant bien traduire à peu près mathématiquement le degré d'activité de la glande thyroïde. Partagée par l'immense majorité des auteurs, c'est du moins l'opinion de notre maître M. le Professeur Marcel Labbé, à qui revient ce mérite du démembrement des syndromes Basedowiens.

Il remarqua que certains malades présentant un ensemble de manifestations morbides attribuées à la Maladie de Basedow (troubles vaso-moteurs et psychiques, tachycardie avec ou sans tremblement, parfois exophtalmie et même augmentation de volume du corps thyroïde), s'en distinguaient néanmoins par

— une insensibilité complète vis-à-vis des médications anti-Basedowiennes et notamment de l'iodothérapie;

- un pronostic vital bénin en rapport avec l'absence de tout indice de toxicose et de toute complication thyrotoxique;
- un chiffre enfin de Métabolisme basal resté aux abords de la normale et demeurant fixe quelle qu'ait été la thérapeutique instituée.

A ce syndrome d'allure Basedowiforme, pseudo-Basedowien, M. le professeur Marcel Labbé et ses élèves, Azerad et Gilbert-Dreyfus donnèrent le nom de « Para-Basedow » et montrèrent qu'il relevait uniquement d'un déséquilibre neuro-végétatif sans participation thyroïdienne.

C'était du même coup établir l'existence au cours de la Maladie de Basedow, de deux processus pathologiques principaux :

- un syndrome de déséquilibre neuro-végétatif (amphotonie à prédominance sympathique le plus souvent), — syndrome responsable des manifestations telles que la tachycardie et l'exophtalmie, — syndrome enfin totalement absent dans le goitre avec hypertyroïdie (adénome thyro-toxique).
- un syndrome de dysfonctionnement thyroïdien dont témoigne l'augmentation du Métabolisme basal; ce dysfonctionnement étant en outre à peu près certainement un hyperfonctionnement puisque le chiffre du métabolisme varie en fonction directe des poussées évolutives de la maladie.

On conçoit l'importance de cette discrimination. Importance thérapeutique d'abord, importance pathogénique enfin (c'est-à-dire en définitive importance thérapeutique à longue échéance, car le médecin est avant tout un guérisseur) :

Puisqu'il apparaissait notamment que l'exophtalmie était sous la dépendance du système sympathique, pourquoi et comment la viciation thyroïdienne la provoque-t-elle? Quelles autres affections agissant par l'intermédiaire du sympathique, peuvent la produire? Quelle thérapeutique portant sur le sympathique peut y remédier?

Telle est l'étape actuelle des travaux sur les syndromes Basedowiens, — travaux sur l'Exophtalmie surtout, auxquels se sont attachés MM. les professeurs Marcel Labbé, Maurice Villaret et leurs élèves, — particulièrement M. le professeur agrégé Justin-

Besançon et M. Pierre Soulié, avec la collaboration ophthalmologique de Mme Schiff-Wertheimer et expérimentale de Mlle Denyse Kohler.

Conseillé par notre maître M. Pierre Soulié, notre dessein était de répéter personnellement cette expérimentation, de comparer avec de nouveaux animaux, d'observer par nous-même, d'apporter en un mot notre contribution personnelle, fruit de notre passage successif comme externe dans le service d'ophtalmologie de M. Coutela, dans le service de Neurologie de M. O. Crouzon à la Salpêtrière, dans le service enfin de M. le professeur Marcel Labbé. Cette technique pure, il est vrai, empruntée à d'autres, n'était pas de la science. Les nécessités antagonistes du service militaire, réduisant considérablement nos possibilités de travail, tout en exigeant une soutenance rapide, nous ont obligé à abdiquer à peu près toute contribution personnelle et empêché de profiter du recul du temps.

Nous espérons que nos maîtres voudront bien nous en excuser et accepteront de reconnaître en ce travail un simple hommage à leurs travaux et à leur enseignement.

CARACTERES DE L'EXOPHTALMIE DE TYPE BASEDOWIEN

« Il y a Exophtalmie quand les globes oculaires font saillie hors de la cavité orbitaire, c'est-à-dire lorsque le sommet de la cornée n'en est plus à être tangent à la ligne oblique en bas et en arrière qui joint les rebords supérieur et inférieur de l'orbite. »

Définition simple mais qui ne laisse pas d'être parfois très difficile à interpréter, — d'abord parce que, comme il arrive chez les Acromégales, elle peut être camouflée par la saillie des sinus frontaux et maxillaires, l'hypertrophie du nez, — surtout parce que, dans les cas limites, on est parfois très indécis lorsqu'il s'agit d'en affirmer l'existence.

Sans doute existe-t-il des moyens simples, telle la comparaison de l'état actuel avec une bonne photographie datant d'un ou deux ans, — telle encore la manœuvre conseillée par M. BAILLIART, qui consiste à faire baisser très progressivement la tête du patient placé devant l'observateur, cherchant ainsi à voir si la cornée d'un œil disparaît plus tôt que l'autre sous le rebord orbitaire, — manœuvre combien aléatoire.

Sans doute l'ophtalmologiste pourra-t-il, de façon plus précise, utiliser à cette fin son instrumentation courante : mettant au point l'ophtalmomètre de Javal sur la cornée d'un œil, il examinera l'autre ensuite. Si le sujet est resté strictement immobile et si la tête a été correctement placée (le plan frontal perpendiculaire au tube de l'appareil), on voit d'après la nouvelle mise au point rendue nécessaire, si les deux globes sont — ou

non — sur le même plan, — et lequel est le plus saillant.

Autrement plus intéressant était de pouvoir mesurer directement l'exophtalmie et de l'exprimer par un chiffre permettant la mesure, donc la comparaison.

Un procédé simple est l'appréciation du profil de la saillie cornéenne au moyen d'une règle graduée appuyée sur la tempe; le zéro conventionnel correspondant à l'angle externe de l'orbite, on déduit ainsi en millimètres le degré de la protrusion.

Infiniment plus précise encore est l'exophtalmométrie, qui procède du même principe que la règle temporale. L'exophtalmomètre le plus utilisé à notre connaissance est celui de HERTEL, construit par ZEISS. Cette sorte de pied à coulisse comporte un double appui osseux que repère chacun des deux commissures externes des paupières. Une double réflexion de miroirs amène alors aux yeux de l'observateur placé bien en face du sujet, la superposition du profil des cornées du malade et d'une règle graduée en millimètres. La division tangente au pôle antérieur de chaque cornée exprime en millimètres le degré de l'exophtalmie.

Méthode précise, comme on le voit car les causes d'erreur en sont réduites. Si l'on a soin de maintenir la règle dans un plan frontal rigoureux, les chiffres sont constants; ils le sont en tout cas pour un même observateur — certaines déformations osseuses, un Kératocône, un Kératoglobule — peuvent modifier indûment les résultats. Dans l'immense majorité des cas, la méthode est applicable et sa précision est de l'ordre du millimètre, ce qui est amplement suffisant si l'on admet comme normaux les chiffres de 12 à 15 millimètres alors que la saillie cornéenne pathologique peut dépasser 30 millimètres.

L'exophtalmie de type Basedowien, qui constitue un des symptômes principaux de cette maladie puisque les statistiques la montrent présente dans 50 à 70 0/0 des cas et qu'elle amène souvent, pour elle seule, les malades à consulter, varie d'ailleurs considérablement selon les malades. Parfois à peine sensible et réduite, ainsi que le notait déjà Trousseau, à un simple éclat tout particulier du regard, — elle peut aller jusqu'à l'aspect « d'œil de homard » et à la véritable subluxation découvrant

alors l'insertion richement vascularisée des muscles droits. En général, d'ailleurs, elle est plus modérée, contribuant à imprimer au regard cette étrange et si particulière expression qui va de l'étonnement à la dureté tragique, de l'égarement à la colère figée.

Elle est d'ailleurs variable chez le même malade, suivant en ceci, et de façon assez approximative, les poussées évolutives de l'affection.

Quelle que soit son intensité, l'Exophtalmie, pour revêtir le caractère Basedowien, doit présenter certaines particularités, s'associer à certains autres signes oculaires, en ignorer certains autres.

I. — Caractères positifs

1° En premier lieu c'est le plus souvent une EXOPHTALMIE BILATERALE, ce qui, dit M. BAILLIART, simplifie grandement le diagnostic, car « Une exophtalmie bilatérale est presque toujours caractéristique du Goitre Exophtalmique ». Sans doute peut-elle être unilatérale, ou du moins asymétrique, de façon définitive; la plupart des auteurs y ont insisté; MM. WORMS et HAMANT en ont relevé 112 cas dans la littérature; nous en donnerons nous-même plus loin quelques observations. Mais ce sont là faits d'exception. Le plus souvent il ne s'agit que d'une unilatéralité passagère qu'égalisera, à 1 ou 2 millimètres près, l'œil opposé, après un temps plus ou moins long.

Quant à la prépondérance de l'exophtalmie du côté où prédomine le goitre, M. SAINTON la reconnaît dans 1 cas sur 10 environ. Les statistiques de SATTLER qui a réuni 109 cas d'exorbitis unilatérales pour n'en retenir qu'un petit nombre où l'état de la glande était expressément noté, — relatent :

17 cas où il y avait concordance;

6 où la prédominance était contrelatérale.

D'une façon générale, la majorité des auteurs considère cette coïncidence comme fortuite, sans y attacher la moindre signification pathogénique ou pronostique (contrairement à M. WORMS qui la considère comme de bonne augure).

2° C'est en second lieu une EXOPHTALMIE AXILE en ce

sens que le globe projeté en avant reste dans le prolongement de son axe normal sans dévier ni en hauteur, ni latéralement.

3° C'est encore une EXOPHTALMIE REDUCTIBLE, car le doigt appuyant sur le globe à travers les paupières fermées le repousse à sa place normale, — quitte à le voir saillir de nouveau dès que cesse la pression exercée. Il faut en outre noter qu'elle s'accroît dans les positions extrêmes du cou et par compression jugulaire. En réalité il n'en est ainsi qu'au début. En général, après un certain temps, l'exophtalmie devient fixe, elle s'est « organisée » par sclérose des fibres musculaires.

Il faut à ce propos noter qu'elle ne disparaît pas dans les heures qui suivent le mort du malade.

4° Ses deux derniers caractères (NON-INFLAMMATOIRE, SANS TROUBLES VISUELS) seront ultérieurement étudiés.

II. — Signes oculaires associés

1° Le premier des signes associés, considéré comme essentiel par M. SOUQUES et par CRILE, est la RETRACTION DE LA PAUPIERE SUPERIEURE. Sous le nom de Signe de DALRYMPLE, elle conditionne l'élargissement de la fente palpébrale, — signe qui, bien que le plus souvent parallèle à l'exophtalmie, en est tout à fait indépendant et la précède souvent.

Cet élargissement de la fente palpébrale dû à la rétraction de la paupière supérieure a pour corollaire de découvrir largement la cornée et de laisser apparaître une portion plus ou moins considérable du limbe sus-cornéen, — signe que M. JUSTIN-BESANÇON a remarqué différencier les exophtalmies du type étudié, des autres exophtalmies et notamment de l'exophtalmie raciale où le limbe sous-cornéen est le premier, le seul ou le plus découvert.

2° Cet élargissement de la fente palpébrale s'accompagne dans les cas importants, d'inocclusion des paupières, — soit volontaire, — soit pendant le sommeil.

3° Il semble qu'il faille également y rattacher une rareté du clignement (signe de ROSEMBACH) telle qu'une ou plu-

sieurs minutes s'écoulent entre chaque occlusion des paupières (alors qu'on en compte normalement de 3 à 10 par minute). C'est elle qui donne au regard cette si impressionnante fixité. On l'observe dans plus d'un tiers des cas.

4° Autre conséquence enfin de cette rétraction, la fréquente constatation d'un approfondissement du pli palpébral supérieur (signe de GIFFORD), — et la difficulté qu'éprouve l'ophtalmologiste à retourner la paupière supérieure.

L'ensemble de ces signes a été décrit par STELLWAG. Il semble en réalité ne s'observer que pour de très fortes exophtalmies. Seul l'élargissement de la fente palpébrale est quasi-constant. On conçoit que l'ensemble de ces troubles, joint à une diminution de la sécrétion lacrymale, puisse expliquer, en partie ou en totalité, les complications cornéennes qui ont été observées chez ce genre de malades, ainsi que l'hypoesthésie cornéenne et conjonctivale (signe de LIAN) qui les précède souvent.

Il est d'autres signes oculaires de la Maladie de Basedow. Nous y insisterons moins que sur les précédents, — moins encore que sur les signes négatifs.

5° Ce sont avant tout, les ASYNERGIES, que, peut-être aurions-nous pu décrire comme corollaires de la rétraction palpébrale mais que nous en avons exclu pour des motifs pathogéniques par certains invoqués.

La plus facile à mettre en évidence est l'asynergie oculo-palpébrale. Le signe de DE GRAEFE est en effet le plus constant de tous les signes oculaires. On connaît la façon de le rechercher : si on demande au malade de fixer l'extrémité du doigt placé devant lui à 30 centimètres environ, et qu'on l'élève ou l'abaisse lentement, on voit que la paupière supérieure ne se meut pas comme normalement en synchronisme avec le globe; il existe un retard, — et ce retard, plus net dans le mouvement d'abaissement, est tel que le limbe sus-cornéen reste à nu pendant sa course. Ce signe, indépendant de toute exorbitis, devient de plus en plus net à mesure qu'on en répète la recherche (signe de KOCHER). La paupière suit-elle par saccades les mouvements oculaires, qu'est réalisé le signe de BOSTON.

En étudiant les mouvements du globe vers le haut et vers le bas, on aura le plus souvent mis en même temps, en évidence, une Asynergie fronto-palpébrale telle que, dans le regard vers le haut, le front ne se sera pas plissé (signe de JOFFROY) ou du moins les rides ne seront-elles apparues qu'avec un certain retard (signe de SAINTON).

6° Il est enfin deux groupes de PARALYSIES OCULAIRES qu'on peut être amené à constater :

— Une première variété, dite « de fonction » se résume dans le signe de MOBIUS : parésie de la convergence. Fait-on fixer à un de ces malades non-myope ou corrigé, un objet lentement rapproché, on constatera alors qu'un œil (exceptionnellement les deux) converge insuffisamment ou même dévie en dehors.

— La seconde variété, infiniment plus curieuse et plus rare, consiste en de véritables paralysies extrinsèques qui, jusqu'à ces dernières années étaient considérées comme exceptionnelles et des plus discutables. Nous en donnons ici trois observations récemment présentées par Mme SCHIFF-WERTHEIMER et M. JUSTIN-BESANÇON à la Société Française d'Ophtalmologie. Leur explication, ainsi que le résumé d'une quatrième observation, sera soulevée au chapitre Pathogénie :

Observation I. — M. S..., 54 ans, consulte le 4 juin 1934. Métabolisme basal de + 16 %. Pouls à 100. Exophtalmie survenue brusquement. OD = 20 mms. OG = 18 mms.

Diplopie croisée supérieure par atteinte du droit supérieur droit. Pas d'obliquité apparente de l'image.

Après traitement, le MB tombe rapidement à + 5 %. A ce moment le malade suit un traitement par l'yohimbine qui ramène le 12 octobre 1934 la protrusion des globes oculaires à 18 mm. pour l'O.D. 15 mms. pour l'OG.

A ce moment la diplopie peut encore être mise en évidence par l'examen au verre rouge, mais n'est plus perçue spontanément. En décembre les examens ne révèlent plus de diplopie.

Observation II. — Mlle H..., 43 ans, envoyée par le docteur Gilbert-Dreyfus, consulte le 14 février 1935. MB = + 37 %. Pouls instable autour de 100. Amaigrissement. Le traitement par la solution de Lugol améliore rapidement l'état pondéral, abaisse le MB à + 3 %; le pouls est à 84 et stable, mais l'exophtalmie reste sans changement.

Celle-ci est apparue brusquement, en quelques jours. Mesurée à l'exophtalmomètre de Hertel elle est de 23 mms. aux deux yeux. En même temps s'est installée une diplopie supérieure croisée, très gênante, imputable à la parésie du droit supérieur gauche.

Après réduction du Métabolisme Basal par le traitement iodo-ioduré, et à ce moment-là seulement, la malade est soumise à l'absorption d'yohimbine qui entraîne chez elle une réduction régulière et assez rapide de l'exophtalmie. En novembre 1935 l'exophtalmie est de 18 mms. aux deux yeux; la diplopie encore manifeste pendant l'examen au verre rouge n'est plus perçue spontanément. En décembre 1935 les mesures à l'exophtalmomètre donnent les résultats suivants : OD = 17 mms. OG = 16 mms. La diplopie a complètement disparu.

Observation III. — Mme T..., 44 ans. Après une période de fatigue extrême, d'amaigrissement et de tachycardie (120, 140 pulsations) apparition brusque d'exophtalmie et de diplopie supérieure. MB = + 15 % qui descend rapidement à + 4 % puis à 0 sous l'influence de la thérapeutique iodo-iodurée. Celle-ci reste sans action sur l'exophtalmie et la diplopie. La malade se plaint en outre d'une sensation très pénible et incessante de tension au niveau des globes oculaires.

Le 21 décembre 1934 l'exophtalmomètre donne les chiffres suivants : OD = 23 mms. OG = 22 mms. Les examens habituels montrent une diplopie supérieure croisée par atteinte du droit supérieur gauche.

Après réduction du Métabolisme Basal la malade est mise au traitement par l'yohimbine. La régression de l'exophtalmie est très lente. Le 15 février 1935 les mesures sont les suivantes : OD = 21 mms. OG = 20 mms. 1/2. Mais la sensation de tension des globes oculaires a disparu. La diplopie persiste.

Le 3 mai 1935 la protrusion des globes oculaires est encore de ODG = 20 mms. La diplopie a complètement disparu et ne peut être mise en évidence par les procédés habituels d'examen. Depuis lors la malade, qui tolérait mal l'yohimbine, n'a plus été suivie régulièrement.

7° Ceci dit, passons rapidement sur les AUTRES SIGNES OCULAIRES de la Maladie de Basedow :

- L'hippus circulatoire a été signalé comme exagéré.
- Il est exceptionnel qu'on puisse observer le signe décrit par GOWEN : contraction saccadée de la pupille au réflexe consensuel.
- Tremblement des paupières fermées (signe de ROSEN BACH).

- Tremblement des globes oculaires pouvant aller d'une véritable « chorée oculaire » à une simple instabilité appréciable seulement au microscope (BAILLIART), — dont il convient de rapprocher (SAINTON) les secousses nystagmiformes intermittentes, rapides, peu amples, — qu'on peut observer dans les positions latérales extrêmes du regard.
- Hyperhémie conjonctivale consistant, — soit seulement en une ligne rouge nettement tracée sur la conjonctive bulbaire, partant de la commissure externe pour atteindre le limbe, signe très précoce dû (M. BENOIT) au pincement mécanique de la conjonctivite bulbaire dans la fente palpébrale à chaque clignement des paupières, — soit dans le véritable signe décrit par TOPLANSKI et que M. SAINTON a observé deux fois seulement et jamais aussi net. Il consisterait en l'apparition au niveau de l'insertion des muscles droits, de 2 veines sinueuses pleines de sang qui émergent de la conjonctive, parfois d'un tronc commun, dont les ramifications se terminent à 2 ou 3 mms. du limbe sur une bande large de 2 à 3 millimètres. Il en résulterait une figure cruciforme qui disparaîtrait lorsque s'accuse l'exophtalmie.
- Crises de larmolement (conditionnant sans doute d'aspect brillant de la cornée) observées pour la première fois par BEYER qui considérait l'épiphora comme un signe de début. Elles peuvent faire place plus tard à une sécheresse de la cornée facilitant les excoriations.
- Canitie des cils et troubles pigmentaires enfin tels que dépigmentation, dyschromie et surtout hyperchromie (signe de JELLINECK-TEILLAIS). Celle-ci peut se présenter, — soit sous forme d'une coloration brune diffuse, soit par petites taches brunes formant un cerne palpébral souvent complet, parfois limité à l'angle interne de l'œil « fard des Basedowiennes ». On sait que ces troubles pigmentaires (très différents du Xanthelasma souvent observé chez ces malades) relèvent d'un trouble sympathique, direct pour les uns, — en relation avec une insuffisance surrénale fruste, pour d'autres.

8° Pourront enfin, à titre exceptionnel, s'associer à l'exoph-

talmie des Basedowiens, quelques troubles rares dans la genèse desquels une participation thyroïdienne a été incriminée :

MM. JEANDELIZE, BRETAGNE et RICHARD ont rapporté en 1923 quelques cas d'hémorragies récidivantes du Vitré survenues, — tant chez des Basedowiennes indubitables, que chez des malades qui présentèrent par la suite les réactions biologiques de l'hyperthyroïdie.

La dysthyroïdie a enfin été invoquée comme une cause de cataracte qui, sans être fréquente, est néanmoins possible. Des observations de MM. GUILLAIN, ALAJOUANINE, MARQUEZY, parmi tant d'autres, rapportées récemment par MM. G. WEILL et NORDMANN, paraissent en faire foi.

Tel est donc l'essentiel des troubles oculaires dont peut s'accompagner l'exophtalmie par ailleurs si particulière, des syndromes Basedowiens.

On se fera une idée de leur fréquence si l'on veut bien jeter les yeux sur la statistique donnée voici 7 ans seulement par MM. SAINTON d'une part, M. GILBERT-DREYFUS d'autre part :

	<i>Pour M. Sainton:</i>	<i>Pour M. Gilbert-Dreyfus:</i>
	—	—

Exophtalmie	de 50 à 70	0/0 des cas environ
S. de Rosenbach	60	0/0 21 0/0
Eclat du regard	30	0/0
S. de Stellwag	30	0/0 22 0/0
S. de Jellineck	27	0/0 16 0/0
S. de Joffroy	25	0/0 20 0/0
S. de de Graëfe	20	0/0 23 0/0
S. de Möbius	17	0/0 11 0/0
S. de Baillart	8	0/0

III. — Signes négatifs

Beaucoup des signes précédents n'ont de valeur qu'accessoire pour notre étude. Il n'en est pas de même des signes négatifs. Ce

sont eux qui, seuls, confèreront à une exophtalmie la signification Basedowienne.

1° C'est d'abord que l'*Exophtalmie de type Basedowien ne s'accompagne ni de stase rétinienne, ni de stase rétro-oculaire.*

Il est pourtant très tentant, connaissant la tendance congestive des Basedowiens, le caractère vasculaire de leur goitre, l'augmentation de l'exophtalmie par la compression jugulaire, — de rapporter leur exophtalmie à une stase vasculaire. Le grand TROUSSEAU lui-même en jugeait ainsi. « Si maintenant, dit-il, nous remarquons que la saillie des globes oculaires peut, dans un grand nombre de cas, se manifester avec rapidité dans un paroxysme et disparaître ensuite, nous sommes conduits à attribuer cette saillie à une congestion violente et active. Ainsi pourraient s'expliquer la disparition et l'apparition faciles de l'exorbitis... La congestion de la glande thyroïde et des globes oculaires ne peut-elle être comparée à une sorte d'érection pathologique de ces organes, — et les belles expériences de M. CLAUDE-BERNARD sur le Grand Sympathique ne nous autorisent-elles pas à comparer les congestions morbides du goitre exophtalmique à ces congestions anormales que le savant physiologue détermine dans différentes portions du corps en irritant ou en occupant les branches du système nerveux végétatif? Pour moi, le goitre est une névrose congestive ».

Récemment encore, M. SEDILLOT donnait une explication ingénieuse valable pour le goitre comme pour l'exophtalmie. De même que les Veines efférentes thyroïdiennes solidement engainées dans de véritables tunnels fournis par les aponévroses du cou, sont indilatables; de même, au contraire de l'Artère Ophtalmique qui passe dans le large Trou Optique, les veines efférentes de l'orbite, après s'être résumées en 2 Veines Ophtalmiques, sont-elles obligées de passer à travers 2 étroits orifices fibro-osseux formés par la fente sphénoïdale étroite et les 2 divisions de l'Anneau de Zinn. Que, pour une raison ou pour une autre, dit-il, il y ait poussée d'hypersympathicotomie (tachycardie d'angoisse par exemple), la circulation artérielle de la thyroïde double, les veines deviennent insuffisantes et mettent sous tension la glande qui produit une poussée d'hyperthyroïdie et à la longue s'hyperplasia, entretenant ainsi le cercle vicieux. De même

en est-il pour les Veines Ophtalmiques qui vont former des paquets de veines variqueuses et faire « sortir les yeux de la tête ».

La théorie qui n'est pas neuve (ce n'est en somme que l'explication proposée en 1907 par ABADIE) est très séduisante. Elle expliquerait très bien la variabilité de l'exophtalmie, et aussi cette exophtalmie des émotions soudaines.

Malheureusement, — outre que lesdites dilatations variqueuses n'ont jamais été rencontrées au cours des autopsies, « du côté de la rétine la vaso-dilatation n'est pas la règle dans la Maladie de Basedow, et les mensurations de la tension oculaire ne font nullement penser à une dilatation choroïdienne. On s'expliquerait mal une vaso-dilatation localisée au domaine rétro-bulbaire... C'est en effet par une erreur souvent commise qui consiste à prendre un pouls veineux banal pour un pouls artériel spontané, qu'on a parlé d'érethisme des artères du fond de l'œil. Le fait n'est possible que s'il y a en même temps Insuffisance Aortique. Il n'y a en réalité aucune modification, ni de la papille, ni des vaisseaux de la papille » (Bailliart).

Toute réserve également doit être faite sur la nature du signe décrit par REISSMANN, que nous ne citerons que pour essayer d'être complet. Cet auteur décrit en effet à l'auscultation stéthoscopique du globe oculaire, les yeux clos, un bruit à maximum systolique qu'il considère comme un souffle vasculaire. DUROZIER et SATTLER l'interprétaient d'ailleurs comme d'origine musculaire.

2° Sans doute pourrait-on dire que cette érection propre à la poussée, donc fugace, n'a pas été saisie par les observateurs, — mais que, ainsi que le dit TROUSSEAU, « si les congestions répétées deviennent hypertrophie, c'est-à-dire si l'habitude congestive exalte la nutrition du tissu cellulo-adipeux de l'orbite, ce tissu cellulo-adipeux augmente peu à peu de volume et, refoulant graduellement le globe de l'œil, crée une exophtalmie désormais définitive ». En réalité, cette prolifération des tissus rétro-bulbaires est très tardive et n'intervient que comme une « organisation » rendant définitive et irréductible une exophtalmie qui, de longue date, s'en était passée. Il faut, en effet, attendre qu'une exophtalmie soit assez considérable et assez ancienne pour s'être compliquée de kératite puis de panophtalmie, pour, comme

MORAX, voir après énucléation, persister après des mois, « une infiltration pseudo-œdémateuse du tissu orbitaire, qui n'était pas de nature inflammatoire mais relevait des troubles Basedowiens eux-mêmes ».

En somme l'ABSENCE DE PROLIFERATION DES TISSUS RETRO-BULBAIRES, est la règle. L'exophtalmie Basedowienne n'est pas une exophtalmie par refoulement. Mais la possibilité de l'organisation tardive n'en fait pas un caractère constant, et nous n'y insisterons pas.

3° Il en est, à notre avis, de même, d'un autre caractère assigné à cette exophtalmie : L'ABSENCE D'ŒDEME ORBITO-PALPEBRAL.

M. GILBERT DREYFUS dit avoir observé 2 fois pareil oedème. Sa statistique portant sur 88 malades, il en résulte une fréquence de 2,5 0/0.

En ce qui nous concerne, nous avons gardé le souvenir d'un malade atteint indiscutablement de Maladie de Basedow et dont les tissus péri-orbitaires étaient évidemment œdédiés, ainsi qu'en convint notre maître, M. MARCEL LABBE, à qui nous le présentions devant les stagiaires. La thyroïdectomie subtotale pratiquée par M. WELTI n'améliora d'ailleurs nullement cet œdème. L'exophtalmie non plus.

Notre maître M. COUTELA nous faisait par ailleurs observer un jour que, chez les Basedowiens, l'éversion de la paupière inférieure laisse le cul-de-sac conjonctival se prolaber sous la poussée intra-orbitaire.

M. JUSTIN-BESANÇON lui-même reconnaît que chez les malades porteurs d'une exophtalmie de longue date, une hernie graisseuse dans la paupière supérieure peut masquer l'exophtalmie.

La seule chose qu'on puisse affirmer c'est que cet oedème ne peut en aucun cas être la raison de l'exophtalmie, — ce qui la différencie des exorbitis déclenchés expérimentalement par injection de paraphénylènediamine (GRUNERT, BIRCH-HIRSCHFELD, TROELL).

4° Le Quatrième caractère négatif de l'exophtalmie Basedowienne est la CONSERVATION DU TONUS NORMAL DU GLOBE. S'il s'agissait d'une excitation pure du sympathique, la

tension oculaire, on le sait, serait abaissée. De fait HERTEL, WESSELY, BRUNS, l'ont trouvée diminuée. BENOIT a vu le tonus baisser progressivement en même temps qu'apparaissait l'exophtalmie. IMRE le trouve augmenté surtout chez les sympathicotoniques. MM. WEIL et RENART le considèrent comme le plus souvent normal ou de très peu et passagèrement modifié. C'est également l'opinion de M. BAILLIART qui aimerait voir établir une observation tonométrique minutieuse suivant de jour en jour le Basedowien dans les oscillations de son amphotonie, pour pouvoir émettre un avis définitif.

Notons d'ailleurs que la glande thyroïde n'est pas seule en cause probablement et que bien d'autres glandes endocrines, parmi lesquelles notamment l'hypophyse, interviennent sur cette tension.

Il convient en tout cas de rapprocher de cette conservation du tonus, la rareté du Glaucome chez ces malades, — fait qui est bien en corrélation avec leur hypersympathicotonie habituelle.

5° Le cinquième caractère négatif est l'ABSENCE DE RAPPORT ABSOLU ENTRE LES SYMPTOMES D'HYPERTHYROIDIE ET LE DEGRE DE L'EXOPHTALMIE. On observe couramment des exophtalmies résiduelles considérables après un traitement efficace de l'hyperthyroïdie. Il n'est de même pas rare de rencontrer des exophtalmies de type Basedowien chez des malades présentant des perturbations neuro-végétatives en dehors de toute hyperthyroïdie. Ce sont là faits trop connus pour y insister. Leur étude sera d'ailleurs envisagée au chapitre suivant.

6° L'ABSENCE DE TROUBLES VISUELS SUBJECTIFS enfin est un caractère essentiel de l'exophtalmie Basedowienne. L'acuité visuelle y demeure normale. La parésie de la convergence (quelle que soit la pathogénie proposée) peut sans doute entraîner quelques troubles de la vision telle une certaine difficulté à fixer les objets rapprochés, gênant ainsi la lecture, la couture. Mais il n'est pas d'exemple qu'elle ait entravé la vie professionnelle.

Il n'est en réalité de trouble sérieux que lorsqu'une exophtalmie considérable aura entraîné ou favorisé des lésions cornéennes.

C'est en effet seulement pour mémoire encore, que nous ferons état de quelques cas de Névrite Optique signalés par HATTEL et divers auteurs. Leur relation avec le Goitre Exophtalmique est des plus discutables.

7° Infiniment plus important est le dernier caractère négatif de pareille exophtalmie : L'ABSENCE DE MYDRIASE.

S'il s'agissait uniquement, en effet, d'une excitation du sympathique cervical, on observerait, à côté de l'exophtalmie et de l'élargissement de la fente palpébrale, — outre l'hypotension oculaire, le rétrécissement des vaisseaux et l'aplatissement du cristallin, — une Mydriase paralytique.

Or, fait crucial, l'exophtalmie Basedowienne n'est pas une Exophtalmo-Mydriase.

C'est là un fait fondamental sur lequel, tour à tour, (négligeant l'opinion de CLERET qui considérait la Mydriase comme habituelle) de GRAEFE, SATTLER, SAINTON, RATHERY, HARTMANN, ont insisté après avoir observé des centaines de Basedowiens.

DE GRAEFE n'a jamais observé de mydriase.

SATTLER deux fois sur 91 cas.

GILDEMOESTER aurait noté une fois une Mydriase suivie plus tard de myosis.

SAINTON et RATHERY sur 230 cas dépouillés relatant expressément l'état de la pupille, relèvent :

10 Mydriases;

2 Myosis;

2 anisocories;

1 cas d'inégalité à bascule.

La dernière statistique que nous connaissions à cet égard est celle de M. BAILLIART, qui considère la Mydriase comme exceptionnelle (7 0/0 des cas).

Il semble en réalité que la véritable formule soit de considérer le diamètre pupillaire comme indifférent, élargi ici, rétréci là, selon une fréquence ne différant en rien de la moyenne des sujets, et pour des raisons n'ayant rien à voir, — sinon avec la Maladie de Basedow, — du moins avec l'hyperthyroïdie.

Tout se passe en somme, comme s'il y avait eu dissociation

des filets sympathiques; comme si certains d'entr'eux n'avaient pas été excités. La remarque n'est pas nouvelle depuis CLAUDE BERNARD et VULPIAN; elle a été longuement développée par VELTER et TOURNAY. Nous y insistons néanmoins ici, avant de la reprendre pour base de l'expérimentation que nous relatons plus loin; il nous a, en effet, semblé en trouver une nouvelle preuve dans le fait observé par M. CANTONNET qui, par instillation de collyre à la cocaïne à 5 0/0 provoque chez les Basedowiens une Mydriase non douteuse, et ceci selon une fréquence qui atteint 14 cas sur 18, soit plus des 3/4.

La cocaïne agit très vraisemblablement par sensibilisation du Muscle lisse Ciliaire aux incitations sympathomimétiques. On sait depuis les expériences classiques du professeur TAINTER que les sympathomimétiques « parfaits ou vrais » sont tous sensibilisés par la cocaïne. Il faut pourtant faire des réserves sur l'action ciliaire des substances introduites par instillation. Comme l'a montré M. Daniel BOVET dans un travail récent, l'Yohimbine qui est myotique par injection sous-cutanée chez la souris, est mydriatique par instillation conjonctivale. Il attribue ce fait à ce que l'Yohimbine a une double action, d'une part sympatholytique, d'autre part anesthésique locale. M. JUSTIN-BESANÇON a d'ailleurs fait remarquer que cette explication n'était pas valable pour l'homme puisque chez l'être humain, la Corynanthine est myotique en instillation, bien que douée d'un pouvoir anesthésique local comparable à celui de la cocaïne.

Aucun travail, à la connaissance de M. JUSTIN-BESANÇON, n'a été fait sur la dissociation des effets auxo-sympathomimétiques et des effets directement mydriatiques de la cocaïne, — du moins chez les Basedowiens.

Quoi qu'il en soit, ressort-il de ce chapitre que les caractères ainsi assignés aux exophtalmies de type Basedowien, vont nous permettre, d'abord de les différencier d'autres exophtalmies, ensuite de les classer selon leur cause efficiente.

DIAGNOSTIC

On pourrait, devant cette abondance de symptômes, considérer le diagnostic de l'exophtalmie Basedowienne comme des plus faciles. Sans doute en est-il ainsi dans la plupart des cas.

Pourtant, au début et lorsque la maladie est elle-même assez discrète, dans certains cas d'exophtalmie atypique, en préciser le caractère Basedowien peut n'être pas aisé.

Parvenu même au diagnostic d'Exophtalmie de type Basedowien, nous n'avons plus, à l'heure actuelle, le droit de nous en tenir là. Des causes autres que les syndromes Basedowiens peuvent produire pareille exorbitie.

Eux-mêmes étant éliminés, reste à classer le syndrome lui-même : Maladie de Basedow vraie, syndromes Para-Basedowiens, et leurs formes cliniques.

C'est selon ces étapes que nous conduirons notre diagnostic différentiel.

1° Il est la plupart du temps très facile d'éviter la confusion avec la MYOPIE où l'œil trop long entraîne une vision défectueuse que corrigeront des verres sphériques concaves. Sans doute l'œil saille-t-il à fleur de tête, mais il n'y a pas vraiment exophtalmie.

La BUPHTALMIE longtemps confondue avec l'exophtalmie est caractérisée par l'augmentation de volume de l'œil. Glaucome Infantile devant lequel la sclérotique se laisse distendre, l'affection est généralement bilatérale. Tous les diamètres sont augmentés. L'hypertonie est très accusée et l'examen de la papille, quand il est encore possible, la montre blanche et excavée. Plus tard les

cornées se troublent, les milieux oculaires deviennent opalescents. La cécité est l'aboutissant ordinaire.

L'ELARGISSEMENT DE LA FENTE PALPEBRALE par rétraction cicatricielle, brûlure et surtout paralysie faciale, n'est un diagnostic à poser que par son association fréquente avec une exophtalmie vraie. L'absence de la contraction de l'orbiculaire des paupières laisse en effet souvent le coussinet adipeux et le muscle de Müller refouler le globe en avant de près d'un millimètre.

Il faut rapprocher la légère saillie du globe chez les OBESES, conséquence d'une hyperplasie du tissu cellulo-grasieux de l'orbite. (Encore peut-on se demander si un facteur proprement glandulaire ne la conditionne pas en partie).

2° Ces éliminations nous ayant amenés en face d'une Exophtalmie certaine qu'aura vérifiée et, au besoin, suivie l'exophtalmométrie, le premier point est de se demander si cette exophtalmie présente ou non les CARACTERES BASEDOWIENS que nous lui avons assignés.

En principe, rien n'est plus facile. Mais nous devons, comme toujours, envisager les cas où, pour toutes les raisons que la clinique journalière nous oppose, il peut y avoir risque d'erreur préjudiciable au malade.

1° Sans doute les Exophtalmies BRUSQUES, c'est-à-dire, survenues en quelques minutes ou en quelques heures, doivent-elles faire rechercher plutôt un traumatisme : fracture de l'orbite ou seulement hémorragie retro-oculaire, emphysème orbitaire par ouverture des sinus, ou même, en cas de traumatisme grave, anévrisme carotidien artériel ou artéro-veineux.

Après un traumatisme, personne ne soulèvera l'hypothèse d'une exophtalmie Basedowienne.

Devant une exophtalmie brusque on devra néanmoins avoir présente à l'esprit la possibilité d'hémorragies orbitaires consécutives à une violente quinte de toux, surtout coquelucheuse.

2° Moins brusque, l'exophtalmie peut être RAPIDE et s'installer en quelques jours. Si les exophtalmies thrombosiques, pulsatiles, traumatiques ou franchement inflammatoires éliminent toute idée de Maladie de Basedow, des périostites chroniques

syphilitiques et surtout tuberculeuses ou mucosiques ont pu prêter à erreur avec ces exophtalmies Basedowiennes dont nous avons donné quelques observations, et dont le début rapide s'était accompagné de paralysies extrinsèques.

3° En vérité le problème se pose surtout devant une exophtalmie plus ou moins LENTE ET PROGRESSIVE. C'est là que se doivent rechercher les caractères Basedowiens de l'exophtalmie :

Est-elle réductible ? Cette réductibilité exclut toute tumeur solide de l'orbite (ostéome que révélera la radiographie, méningiome propagé du crâne à l'orbite). Cette réduction s'opère-t-elle en déterminant convulsions ou coma ? Il s'agira d'une encéphalocèle intra-orbitaire. Cette réduction est-elle spontanée au repos et en position couchée ? Il s'agit d'un varicocèle de l'orbite ; les efforts, la position penchée en avant, la compression des jugulaires feront de nouveau sortir lentement l'œil en avant.

Est-elle axile ? Ce peut-être une exophtalmie par tumeur molle siégeant au sommet ou au centre de l'orbite, telle une tumeur du Nerf Optique (gliome ou méningiome) un kyste séreux congénital ou dermoïde.

L'exophtalmie présente-t-elle tous ces caractères, mais est-elle manifestement due à une diminution de volume de l'orbite ? Il est généralement des plus faciles de reconnaître la déformation crânienne des oxycéphales, des hydrocéphales, les déformations atypiques du squelette orbitaire, la dysostose cranio-faciale de CROUZON avec sa si particulière exophtalmie. De l'acromégalie nous montrerons plus loin que son exophtalmie n'est pas due aux modifications orbitaires mais bien à un mécanisme voisin de celui que nous étudions.

En somme la plupart de ces exophtalmies sont d'ordre chirurgical. Beaucoup sont unilatérales ce qui simplifie le diagnostic — encore qu'il ne faille pas oublier que si le méningiome de la petite aile du sphénoïde, les tumeurs propagées du nez, de l'éthmoïde ou du sphénoïde, peuvent donner une exophtalmie bilatérale, — les exemples d'exophtalmie basedowienne unilatérale ne sont pas des raretés.

Quoi qu'il en soit, une exophtalmie bilatérale, réductible, axile, ne s'accompagnant d'aucun symptôme orbitaire ou cépha-

lique, sera le plus souvent considérée à juste titre comme relevant d'un syndrome basedowien.

On éliminera pour mémoire

— L'exophtalmie raciale, constante, ancienne, familiale, découvrant le limbe inférieur;

— L'exophtalmie de la compression jugulaire ou des compressions médiastinales (Ectasie aortique, Cancer du Poumon, Maladie de Hodgkin). L'exophtalmie est plus souvent observée;

— La paralysie de la III^e paire où le diagnostic se fait par la déviation du globe en dehors, la perte plus ou moins complète de la motilité, le ptosis surtout.

On donnera une pensée à certaines causes rares d'Exophtalmie : Maladies du sang (leucémies, Maladie de Wherloff), Maladie de Christian-Schuller où l'Exophtalmie habituellement bilatérale peut, au début, n'être observée que d'un seul côté.

Quel que soit le type observé enfin, il faudra toujours et dans tous les cas veiller à ne pas méconnaître une Tumeur Cérébrale à son début.

Le seul diagnostic à envisager est en fait l'exophtalmie par excitation locale du sympathique cervical.

Ce peut être le cas de l'excitation du ganglion cervical inférieur par pleurite apicale (SERGENT) côte cervicale, etc...

C'est surtout le fait d'un goitre calcifié ou volumineux comprimant effectivement le cordon sympathique. On se souvient que ce fut là longtemps l'unique pathogénie invoquée.

Pour toutes les raisons que nous verrons, cette éventualité ne peut être qu'exceptionnelle. Toujours et dans tous ces cas est réalisée une excitation totale du Sympathique cervical anatomique, c'est-à-dire qu'on y observe de la mydriase du côté exophtalme.

3° Mais alors même que se trouve résolu le problème liminal, **LE DIAGNOSTIC D'EXOPHTALMIE DE TYPE BASEDOWIEN EST INSUFFISANT.** Il ne signifie pas Exophtalmie au cours d'un Syndrome Basedowien, et encore moins Exophtalmie Basedowienne.

Sans doute en est-il la plupart du temps ainsi mais non constamment :

1° C'est en effet, tout d'abord, que bien des signes associés à une telle exophtalmie peuvent s'observer concurremment à une ENCEPHALOPATHIE ou à des LESIONS CEREBRALES EN FOYER. Nous envisagerons ultérieurement le grand courant d'idées qui tend à faire des signes oculaires de la Maladie de Basedow, voire de la Maladie elle-même, la manifestation de lésions nerveuses centrales pouvant, dans certains cas, relever d'une véritable encéphalopathie thyrotoxisque.

Quoi qu'il en soit, pareilles exophtalmies ont été observées à la suite d'Encéphalites Epidémiques (VELHAGEN) ou associées à la symptomatologie de tumeurs ponto-cérébelleuses (ELSCHNIG, GAUDISSERT et LARUELLE). On en a vu accompagner une Sclérose en Plaques, une Poliomyélite chronique, un Tabes même. MM. BABONEIX et SIGWALD ont, il y a quelques années, rapporté l'observation d'une exophtalmie de type Basedowien au cours d'une Maladie de Little.

A titre d'exemple, empruntons à MM. VIALLEFONT et LAFON le début de l'observation suivante :

Observation V. — L... Elizabeth est hospitalisée en janvier 1931 à l'âge de 24 ans, dans le service de neurologie pour une Encéphalite léthargique typique avec fièvre, céphalée frontale et orbitaire, diplopie, somnolence, délire, mouvements involontaires et myoclonies des membres supérieurs et de la région inférieure de la face. Les réflexes tendineux sont diminués. On note de l'hypoesthésie à la douleur. L'examen oculaire pratiqué à cette époque montre un fond d'œil normal, une parésie du Droit Interne droit avec parésie de l'accommodation. Les pupilles égales, régulières, sont paresseuses à la lumière et réagissent normalement à la convergence. Les cornées sont le siège de légers leucomes suite d'ophtalmie de l'enfance, avec astigmatisme irrégulier et acuité visuelle de VOD = 0,1 et VOG = 0,2 inaméliorables.

Examens de laboratoire :

1° Sang: glycémie à jeun = 1,08.

azotémie = 0,18.

B.W. = +++.

glucose = 0,52.

2° LCR: albumine = 0,65.

64 éléments par mmc. à la cellule de Nageotté.

lymphocytes = 95 %.

polynuchléaires = 5 %.

B.W. = 0.

En août 1932, onze ans après, cette femme entre dans le service du professeur VIREs pour douleurs hépatiques par angiocholite (rapidement amendées) et revient en mai 1933.

Elle présente un syndrome de Parkinson typique avec raideur généralisée, faciès figé, amimie, bradycinésie et cinésies paradoxales, acathisie, palilalie, augmentation des réflexes de posture, modification du caractère.

Mais elle présente également une exophtalmie nette, plus marquée à droite, et qui est apparue entre ses deux derniers séjours à l'hôpital. Autrement l'examen oculaire est sensiblement le même que celui relaté plus haut.

Le corps thyroïde est palpable et paraît légèrement hypertrophié. Il n'y a pas de tremblement. Le pouls est à 76. Le Métabolisme Basal augmenté de 35 %.

S'agit-il seulement d'une coïncidence? Il est de règle en médecine de ne pas diagnostiquer deux affections chez le même malade. Nous retrouverons plus loin les explications proposées par ces auteurs à semblables associations.

Autre observation présentée par MM. ALAJOUANINE, BOUDIN et MARIE à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 23 décembre 1932:

Observation VI (Résumée). — C... René, âgé de 45 ans, a présenté il y a 4 ans un épisode infectieux fébrile qui a duré une dizaine de jours et qui est resté de nature indéterminée. Dans l'année s'est développé un syndrome Parkinsonnien à prédominance droite, à forme rigide, avec gêne de l'écriture.

Actuellement il existe un syndrome Parkinsonnien typique avec rigidité diffuse prédominant à droite, phénomène de la roue dentée, exagération des réflexes de posture, attitude soudée avec absence du balancement automatique dans la marche, faciès figé, tremblement des muscles Mylo-Hyoïdiens de caractère presque clonique, et, par moments, un tremblement de type Parkinsonnien de la main droite.

De plus on est frappé par une exophtalmie notable avec signe de Graëffe et signe de Joffroy, — survenue sur un état antérieur d'yeux saillants datant de l'enfance.

Il existe depuis un an ou deux, des crises de tachycardie paroxystique.

Le Métabolisme Basal pratiqué dans le service de M. le professeur MARCEL LABBE, par le docteur AZERAD (1930) est de + 25 %.

2° Il convient d'en rapprocher L'ASSOCIATION D'UNE EXOPHTALMIE DE TYPE BASEDOWIEN ET D'UN SYNDROME HYPOPHYSAIRE, l'Acromégalie en particulier.

De notion récente, on peut néanmoins supposer que ces EXOPHTALMIES s'expliquent par les rapports intimes qui lient l'hypophyse, non seulement au diencéphale, mais aussi à la glande thyroïde (par sa thyroostimuline) et au Sympathique (le diencéphale est composé de centres sympathiques importants). Notre maître M. MARCEL LABBE qui les a particulièrement étudiées a toujours, jusqu'ici, réservé son opinion.

Précoce, souvent importante puisqu'elle atteint parfois 24 ou 25 mms. à l'exophtalmomètre de HERTEL, l'exophtalmie des acromégales peut être d'autant plus difficile à distraire d'un syndrome Basedowien que le métabolisme basal est souvent élevé au cours de cette affection. Nous avons en outre fait remarquer qu'elle n'apparaissait parfois qu'à la recherche systématique; les déformations osseuses qui la camouflent peuvent la neutraliser à un tel point que l'enophtalmie a pu jadis être considérée comme habituelle.

L'observation ci-dessous a été présentée par MM. MARCEL LABBE et JUSTIN-BESANÇON l'an dernier à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris :

Observation VII. — M. Lem..., employé de chemins de fer, âgé de 39 ans, nous a été adressé par M. le docteur E. Zola pour un début de déformation acromégalique, en mars 1932.

C'est seulement depuis quelques semaines que le malade a noté une augmentation de volume de ses doigts et de son crâne. Nous le revoyons d'avril à juin 1932 et le diagnostic d'Acromégalie est confirmé. L'augmentation de volume des extrémités s'est accentuée en 3 mois d'une façon assez rapide. L'examen campimétrique effectué par Mme SCHIFF-WERTHEIMER montre alors un très léger rétrécissement du champ visuel pour les couleurs, dans le cadran inféro-temporal. Le fond d'œil est normal ainsi que l'acuité visuelle. La tension artérielle rétinienne est légèrement augmentée. La radiographie montre une augmentation de volume de la selle turcique qui bombe dans le sinus sphénoïdal.

Or, depuis 3 ans le malade présente une exophtalmie considérable dépassant 24 à l'exophtalmomètre. Cette exophtalmie n'est pas liée à une augmentation de volume des parois osseuses de l'orbite car elle reste réductible à la pression de l'œil, — celle-ci faisant aisément glisser la graisse orbitaire vers les recessus palpébraux.

Ajoutons un mot : contrairement à celle des Basedowiens, l'exophtalmie des Acromégales disparaît sous anesthésie générale. Nous n'en concluons rien. Il y a là un fait curieux, une étude à reprendre, une lueur possible sur le mécanisme de ces exophtalmies hormonales.

3° Ces exceptions rapidement éliminées on est amené au diagnostic probable d'exophtalmie symptomatique d'un syndrome Basedowien. LA RECHERCHE DES PRINCIPAUX SIGNES DE LA MALADIE DE BASEDOW, S'IMPOSE : on va chercher à palper le corps thyroïde; on va prendre le pouls, rechercher la tachycardie, — faire préciser au malade (ou plutôt à la malade) l'évolution des symptômes, rechercher surtout un amaigrissement. On va enfin demander la mesure du Métabolisme Basal.

C'est qu'en effet si la Maladie de Basedow a cliniquement pour elle l'amaigrissement, l'évolution par poussées, l'acheminement spontané vers la cachexie, les accidents pulmonaires et surtout cardiaques, « seuls les tests physiologiques permettent d'asseoir solidement un diagnostic... Ils sont indispensables en clinique. Ils sont indispensables surtout à la thérapeutique qui dispose de moyens puissants... capables de guérir les affections thyroïdiennes les plus graves, mais capables aussi de tuer lorsqu'elles sont appliquées à tort » (MARCEL LABBE).

Il ne peut être dans notre intention d'étudier complètement tous les tests et examens proposés pour différencier les syndromes Basedowiens, étudier l'activité de la thyroïde, le mode réactionnel du système neuro-végétatif.

1° Nous ne pouvons néanmoins pas passer sous silence la mesure du *Métabolisme Basal*. Depuis les travaux décisifs de MM. MARCEL LABBE et GILBERT-DREYFUS, il est admis qu'augmenté il traduira une hyperthyroïdie (Maladie de Basedow ou Adénome thyro-toxique) ; sensiblement normal il ne pourra s'agir, pour une telle exophtalmie, que d'un syndrome

para-Basedowien où la participation thyroïdienne est nulle (ou minime), où le déséquilibre vago-sympathique est tout.

Sans doute la méthode compte-t-elle multiples risques d'erreurs. On peut voir une élévation du Métabolisme de Base (jamais aussi grande, il est vrai) au cours d'autres affections. Il faut surveiller le fonctionnement de l'appareil de *Benedikt*; l'opérateur doit être exercé et précis. Il s'agit enfin d'un malade nerveux, souvent agité, qui, après une préparation stricte, devra s'efforcer de respirer normalement dans des conditions anormales de respiration.

Il n'en reste pas moins que « la mesure du Métabolisme Basal est de tous les tests physiologiques le plus caractéristique. Tandis que chez le sujet normal il est représenté par le chiffre de 35 à 40 calories dépensées par mètre carré de surface corporelle et par heure, chez les Basedowiens typiques il varie de 49,7 à 86,9 (soit en moyenne 66), ce qui représente une augmentation de 75 0/0 au-dessus de la normale; chez les Basedowiens frustes il varie de 41,3 à 65,7 (soit en moyenne 52,1), ce qui fait une augmentation de 40 0/0 au-dessus de la normale. Inversement, chez les Myxoedémateux le métabolisme est constamment abaissé de 15 à 40 0/0 au-dessous de la normale » (MARCEL LABBE).

Ainsi il y a rapport entre le degré de l'activité thyroïdienne et le Métabolisme de Base; plus la Maladie de Basedow est grave et plus le Métabolisme est élevé. C'est donc que la mesure du Métabolisme a en outre une valeur pronostique. « En effet, ajoute M. GILBERT-DREYFUS, chez tout Basedowien, les poussées évolutives s'inscrivent par un crochet mesurable sur la courbe métabolique, les phases d'amélioration par une chute de cette courbe, la guérison par son retour à la normale. »

« En somme, il n'y a pas de Maladie de Basedow sans élévation du Métabolisme Basal... Chaque fois qu'il nous est arrivé pour des raisons diverses de ne pas tenir compte de ses indications, la suite a toujours montré que nous avions eu tort » (MARCEL LABBE).

C'est qu'en effet, il s'agissait alors de ces états qu'il devait dénommer « para-Basedowiens et contre lesquels la thérapeutique anti-thyroïdienne peut être désastreuse : « Sans doute, explique M. MARCEL LABBE, certains auteurs et non des moindres

(LAYEN, CRILE, E. MOELLER, DU BOIS, MEANS et BUR-
GESS, GUY-LAROCHE) ont-ils rapporté des cas de Goitre
Exophtalmique avec métabolisme normal. Nous-même avons
observé quelques faits de ce genre; mais, en raison d'un mode
évolutif particulier, d'une résistance absolue aux thérapeutiques
qui se montrent actives dans les formes habituelles de l'affection,
nous avons estimé logique de les distraire du cadre de la Ma-
ladie de Basedow, et de les baptiser Etats Para-Basedowiens ».

2° Il semble donc bien que, dans la grosse majorité des cas,
la mesure du Métabolisme Basal doive suffire à classer l'exoph-
thalmie dans le cadre Basedowien.

Nous dirons néanmoins quelques mots d'autres tests :

1° Exploration du *Métabolisme Hydro-Carboné* d'abord, — et
« à cet égard le banal examen des urines ne doit jamais être
négligé. La constatation d'une réduction de la liqueur de Fehling
importe plus pour le dépistage d'une hyperthyroïdie vraie que
tous les symptômes décrits à satiété par les manuels » (SEN-
DRAIL).

Ces troubles glyco-régulateurs parfois assez accusés pour mé-
riter le titre de « Diabète Thyroïdien » nécessitent en réalité le
plus souvent pour être mis en évidence, des épreuves plus sen-
sibles.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée qu'ont codifiée
MM. MARCEL et HENRI LABBE avec M. F. NEPVEUX, mon-
tre que la réaction d'hyperglycémie est beaucoup plus accentuée
chez l'hyperthyroïdien que chez le sujet normal, — et s'égale
presque à celle du Diabétique. La flèche varie de 0,80 à 1,33, la
durée de la réaction est modérée (2 h. 15 à 3 h. 40), l'aire de
0,80 cm² à 3,8 cm² (soit en moyenne 1,75 cm²), — modifica-
tions constantes mais non-spécifiques, il est vrai, puisque l'insuf-
fisance hépatique, par exemple, fournit des courbes à peu près
superposables. Il n'empêche que, jointes à une exophtalmie, elles
prennent une valeur diagnostique considérable.

Inversement, l'épreuve d'hypoglycémie provoquée a été pro-
posée par M. SENDRAIL dès 1908 sous le nom de Test de Tolé-
rance à l'Insuline. Sans doute, de l'avis même de cet auteur,
« l'exagération de la réaction hypoglycémique constitue-t-elle un

phénomène trop banal pour comporter en soi une signification symptomatique. Pourtant, chez les hyperthyroïdiens, on observe une réponse assez spéciale à l'agression insulinique. Elle est caractérisée par une longue flèche et une brève durée de la réaction, c'est-à-dire, par un type de courbe « en profil de vallon encaissé » qui s'oppose à tout autre et particulièrement au type « en profil de large vallée » dont les Addisonniens fournissent les exemples les plus nets. » Observation tout dernièrement confirmée par MM. MARCEL LABBE, ESCALIER et UHRY, utilisant l'injection d'insuline, non plus intra-musculaire, mais endoveineuse.

2° La recherche de l'*Angle d'impédance* enfin, préconisée par Mme BRAZIER en 1933 est un test électrique. L'angle d'impédance qui dépend à la fois de la capacité et de la résistance électrique du corps humain varie selon sa teneur en hormones et notamment en hormone thyroïdienne. Il se mesure avec l'appareil construit par LAMY sur les indications de M. SAINTON. Les résultats (récemment critiqués par HORTON et HERTZ) sont en général parallèles à ceux du Métabolisme Basal (exception faite de quelques cas encore mal élucidés), — mais l'avantage de la méthode réside en ce qu'elle échappe aux contingences qui agissent sur le Métabolisme (émotion notamment).

Etant externe dans le service de M. le professeur Marcel Labbé nous avons présenté l'observation d'un malade atteint de maladie de Basedow. Cet homme fut soumis au traitement iodo-ioduré avant l'opération. Son Métabolisme Basal fut mesuré plusieurs fois au cours du traitement préopératoire. L'angle d'impédance chaque fois étudié dans le service de M. SAINTON varia parallèlement au chiffre du Métabolisme.

3° De multiples autres tests existent qui n'ont pas pour nous l'importance du Métabolisme de Base ou l'intérêt des précédents. Puisqu'il ne s'agit ici que d'assurer un diagnostic d'Exophtalmie Basedowienne, nous n'y insisterons pas, signalant seulement quelques techniques récentes, telles l'étude des variations du cholestérol sanguin ou la recherche de l'hormone thyroétrepe — soit dans l'urine (ARON et LOEB) — soit dans le sang (test de REID-HUNT).

4° Dans certains cas, en effet, tous les examens se seront mon-

très concordants, et concordants avec la clinique. Il s'agit, à n'en pas douter, d'un GOITRE EXOPHTALMIQUE, d'une véritable Maladie de Basedow. Ils auront enfin jaugé le degré de l'hyperthyroïdie, indiquant ainsi pronostic et traitement.

5° Dans d'autres cas, l'interprétation est plus délicate. Ce sont ces « cas frontières » (MARANON) où le métabolisme est compris entre +14 et +18 % par exemple. S'agit-il alors d'une Maladie de Basedow fruste ou au début, d'un retentissement du trouble vago-sympathique sur la sécrétion thyroïdienne (CANNON) ou, comme le penserait JULES BAUER (de Vienne), d'une simple question de modalité réactionnelle individuelle, de « seuil sympathique », l'hyperthyroïdie pouvant être si légère que le Métabolisme Basal ne soit pas encore très élevé et l'irritabilité du sympathique si grande qu'il réagisse plus tôt que d'accoutumée. Sans doute peut-on dire, à l'encontre de pareille hypothèse qu'on ne comprendrait pas pourquoi le traitement de l'hyperthyroïdie qui guérit si bien les grandes hyperthyroïdies de la Maladie de Basedow, n'arrive pas à guérir ces petites hyperthyroïdies si faibles qu'elles élèvent à peine le Métabolisme Basal?

Il y a là un problème irritant; mais il nous paraît que la mise en observation du malade, l'étude des poussées, la courbe du poids, les examens cliniques et para-cliniques en série, — devraient plus ou moins rapidement amener à classer le malade dans telle ou telle catégorie, ce qui, abstraction faite de toute pathogénie exacte, entraînera un pronostic et des sanctions thérapeutiques différents. L'exophtalmie en particulier se verra opposer, associée ou non, selon les cas, au traitement anti-thyroïdien, — la médication sympatholytique toujours applicable, — avec des résultats différents, il est vrai.

6° Dans un troisième ordre de faits enfin, examens cliniques et paracliniques, Métabolisme Basal en tête, — se seront accordés à écarter toute hyperthyroïdie. L'exophtalmie est symptomatique d'un ETAT PARA-BASEDOWIEN.

Nous tenons à montrer tout de suite qu'il ne s'agit pas là d'une distinction théorique. Empruntons à M. MARCEL LABBE deux

exemples d'erreurs assez préjudiciables aux malades pour en témoigner :

Observation IX. — Telle est l'observation d'une jeune femme qui est envoyée à la consultation de M. Marcel Labbé, à la Pitié, pour des palpitations, un état névropathique assez accusé et un petit goitre. Il ne constate aucun symptôme caractéristique de Basedowisme et conseille de mesurer le métabolisme pour savoir si le goitre qui paraît simple, s'accompagne d'hyperthyroïdie. On fait la mesure prescrite et le métabolisme est trouvé un peu inférieur à la normale. Néanmoins par suite d'une erreur de direction hospitalière, la malade est adressée au service d'électrologie.

On lui fait des applications de galvanofaradisation sur le corps thyroïde pendant plusieurs mois. Son état ne s'améliore pas. Six mois après la malade revient consulter, se plaignant toujours des mêmes symptômes; on refait la mesure du métabolisme et on le trouve toujours hyponormal. Il est alors conseillé de cesser le traitement électrique et, avec quelques calmants du système nerveux, on obtient rapidement la disparition des symptômes pénibles qu'accusait la malade.

Observation X. — Dans un autre cas l'erreur de diagnostic a duré plusieurs années; il s'agit d'une dame de 42 ans, mère de 2 enfants, qui a toujours été très nerveuse et a ressenti avec une vivacité excessive les émotions pénibles de la vie familiale. Après s'être fatiguée à soigner un enfant malade, elle se sent très déprimée, elle maigrit et est obligée de faire une cure de repos; elle a de l'insomnie que ne calment point les hypnotiques. Pendant quelque temps, elle est soignée pour des idées hypocondriaques. En raison d'une exophtalmie assez prononcée, de battements de cœur, d'une tachycardie très légère, elle est considérée comme une Basedowienne. En 1923, M. STEVENIN mesure son Métabolisme Basal qui est inférieur de 12 % à la normale. La malade prend de l'hémato-ethyroïdine sans résultat. Elle est soignée dans diverses maisons de santé sans arriver à la guérison.

De nouveau en 1928, son état fait penser à la Maladie de Basedow et elle est adressée à M. le professeur MARCEL LABBÉ. La première impression clinique, en raison de son émotivité exagérée, de l'accélération légère (88) et de l'instabilité de son pouls, de ses bouffées de chaleur — est aussi en faveur de cette maladie, bien qu'il n'y ait pas de goitre, pas de tremblement, pas de sueurs. Le Métabolisme mesuré à nouveau par le docteur STEVENIN est toujours inférieur à la normale (— 16 %). Le diagnostic de Maladie de Basedow est alors abandonné pour celui de Sympathicotomie et, au lieu de prescrire de l'iode, il est

conseillé de la gènesérine que la malade prend déjà depuis quelque temps avec grand succès.

C'est qu'en effet, tous les signes oculaires classiquement attribués à la seule Maladie de Basedow peuvent être observés au cours des syndromes para-Basedowiens.

Si parfois, comme l'a montré M. GILBERT-DREYFUS, tout se borne à la constatation d'un certain déséquilibre neuro-végétatif, le cou et les yeux paraissant normaux, il peut arriver que se surajoute une augmentation de volume du corps thyroïde (hyperplasie diffuse ou nodule adénomateux) qui, comme dans l'observation IX ferait tenir pour assuré, à des médecins non-prévenus, le diagnostic de Maladie de Basedow. Il peut arriver surtout que, le corps thyroïde restant normal, apparaissent des modifications oculaires typiques, — ou même qu'un véritable Goitre Exophtalmique d'origine exclusivement Sympathique, se trouve réalisé. Il va sans dire que dans tous les cas le critère appartient à la mesure du Métabolisme qui donne des résultats voisins de la normale, en plus comme en moins.

Nous en donnerons quelques exemples empruntés à divers auteurs :

Observation XI (M. STEVENIN). — J. d'U..., 34 ans, 1 m. 69, 71 kgs 600. A la suite de gros ennuis, devient très nerveux, très irritable, présente par moments des palpitations. Pas de goitre. Pouls à 60. On constate un élargissement de la fente palpébrale par rétraction de la paupière supérieure, un signe de de Graëfe, rien aux pupilles ni au fond d'œil. L'acuité visuelle est normale et le spécialiste conclut naturellement à un Basedow fruste.

Le Métabolisme mesuré en janvier 1922 est normal : 40,6 au lieu de 39,5, soit à peine + 2 %.

Le malade est traité par des sédatifs du système nerveux, la faradisation du sympathique. A la suite de ce traitement, l'état nerveux s'améliore, le caractère devient moins irritable, les palpitations disparaissent, l'exophtalmie se réduit.

En 1926, à la suite de nouveaux ennuis, l'OG est redevenu saillant pendant quelque temps, en même temps que le sujet devenait plus nerveux.

A l'heure actuelle l'état nerveux est normal, l'OG est bien resté un peu plus gros que le droit, mais il faut examiner avec attention pour le constater.

Observation XII (M. GILBERT-DREYFUS). — Femme, 39 ans. A la suite d'une émotion (juin 1926) s'installent brusquement des palpitations (pouls à 90), un tremblement léger, des bouffées de chaleur, des sueurs, un état d'hyperémotivité et d'excitation psychique. L'exorbitisme est douteux, mais la fente palpébrale nettement élargie et le signe de Graefe positif. Pas d'amaigrissement notable. MB = — 5 % (novembre 1928).

Observation XIII (M. GILBERT-DREYFUS). — Femme, 35 ans. Depuis quelques mois: palpitations (pouls à 88 avec accélération à 105 sous l'effet de la moindre émotion), tremblement léger, émotivité, dépression mélancolique, bouffées congestives, diminution des règles. Ni troubles digestifs, ni amaigrissement. Elargissement de la fente palpébrale avec regard brillant. MB = + 6 % (juillet 1929).

Observation XIV (M. GILBERT-DREYFUS). — Femme, 22 ans. Depuis 6 mois (juin 1928): troubles psychiques intenses (exagération d'une émotivité constitutionnelle, dépression mélancolique), asthénie, algies multiples, tremblement discret, frilosité et acrocyanose. Amaigrissement de 5 kilogs lié à une anorexie mentale accompagnée de vomissements. Toujours bien réglée. Exophtalmie bilatérale marquée avec signe de Stellwag positif. MB = + 6 %.

Observation XV (M. GILBERT-DREYFUS). — Femme, 50 ans. Depuis 1 an (1928): palpitations, tachycardie variable (88 assise, 108 debout, 116 après la marche), tremblement, bouffées de chaleur, sueurs, instabilité accrue. Hypertension artérielle à 23-13 et céphalées. Signe de Marañon positif malgré un corps thyroïde normal. Regard brillant. Signes de Rosenbach et de Sainton positifs. Amaigrissement imprécisé. MB = + 8,3 %.

Observation XVI (M. JUSTIN-BESANÇON). — Mlle L... était venue consulter en 1930 pour des perturbations neuro-végétatives qui semblaient imposer le diagnostic de Maladie de Basedow. En réalité il n'y avait aucune hyperthyroïdie: ni goitre, ni élévation du Métabolisme Basal. Il s'agissait de perturbations neuro-végétatives (le rythme cardiaque passait, suivant les moments, de 40 à 150 pulsations par minute), et, en même temps, il existait des changements humoraux fort curieux.

Or, cette malade présentait une exophtalmie bilatérale et, lors même des moments où elle apparaissait comme une Basedowienne avec tachycardie, tremblement, etc., son exophtalmie ne s'accompagnait pas de mydriase, mais bien de myosis. Il ne s'agissait donc pas d'une excitation pure et simple de l'ortho-sympathique, mais bien de ces

phénomènes complexes qui réussissent à créer l'exophtalmie de type Basedowien.

De telles exophtalmies nous pourrions multiplier les exemples. Bien plus intéressantes encore sont les observations suivantes où se trouve, moins l'élévation du Métabolisme, réalisé le tableau clinique presque intégral d'une Maladie de Basedow. Et ceci, répétons-le sans hyperthyroïdie :

Observation XVII (Cf. page 73). — Mlle Low..., âgée de 28 ans, présente depuis sa naissance une exophtalmie très considérable et un goitre important. Par contre il n'a jamais existé de poussées d'amaigrissement ni de modifications de la croissance. Le pouls reste entre 70 et 80. Le métabolisme basal est normal. Il s'agit d'une exophtalmie et d'un goitre congénitaux sans hyperthyroïdie.

Observation XVIII (M. MARCEL LABBE). — Mme March..., jeune femme de 29 ans, chez qui l'on constate en 1923 une hypertrophie du lobe droit du corps thyroïde. En 1927 elle souffrait de palpitations, devenait extrêmement nerveuse, avait quelques bouffées de chaleur, mais ne maigrissait pas. Elle fut présentée en 1925 à M. le professeur MARCEL LABBE; il constata un goitre kystique formé aux dépens du lobe droit du corps thyroïde, une très légère exophtalmie avec absence de clignement des paupières, un tremblement très menu des doigts, qui avait été auparavant assez développé pour produire quelquefois une gêne dans l'écriture, une tachycardie variant de 95 à 120, des palpitations survenant quelquefois au milieu de la nuit, pas d'amaigrissement; cette jeune femme avait un peu trop le goût des cocktails et des cigarettes.

Son aspect faisait penser au premier abord à une forme fruste de Maladie de Basedow; cependant le métabolisme basal donnait un chiffre de 33 calories (— 10 %). Un traitement fut institué par l'iode et par les calmants du système nerveux. Un mois et demi plus tard l'état s'était notablement amélioré; il y avait moins de tremblement, les palpitations avaient cessé, la malade se sentait moins nerveuse, le goitre n'avait pas changé, les yeux restaient les mêmes, le métabolisme basal restait au même point (32 calories, soit — 12 %), la tachycardie persistait mais avait diminué.

Un traitement ultérieur par l'ésérine et par les calmants du sympathique amena une guérison complète de cet état basedowiforme développé sans doute sous l'influence d'un état névropathique entretenu par l'action des boissons excitantes et du tabac.

Observation XIX (MM. CASTAIGNE et CHAUMERLIAC). — Mme Cot..., 28 ans; depuis l'âge de 12 ans, augmentation de volume de son corps thyroïde due à l'hyperplasie diffuse de la glande. Au moment de la menstruation, la malade a remarqué que pendant 3 ou 4 jours, son cou augmente légèrement de volume. Depuis l'âge de 16 ans s'est installée une instabilité nerveuse des plus marquée. Elle se plaint de palpitations très pénibles. Tremblement très discret.

Dès cette époque, la famille a constaté un éclat très particulier du regard qui s'accompagne d'une légère exophtalmie.

L'examen de la malade ne dénote, à part les signes pathologiques précédents, qu'une très grande instabilité du pouls qui bat en moyenne à 96 en position couchée et 124 en position debout.

On n'a jamais constaté d'amaigrissement. Le métabolisme basal est de + 2 %.

L'état général de cette malade reste satisfaisant, mais l'ensemble de ces symptômes fut plutôt aggravé par les médications classiques de la Maladie de Basedow vraie (iodothérapie, rayons X, hématoéthyröidine). En revanche les médications dirigées contre le syndrome neuro-végétatif, ainsi qu'une cure à Divonne, ont amené une amélioration très manifeste.

Observation XX (M. MARCEL LABBE). — Françoise M... est amenée dans le service de Cochin en 1936 par son oncle médecin à Paris parce qu'on constate depuis quelque temps chez elle une altération profonde du caractère, une petite exophtalmie et une polydipsie modérée avec une glycosurie légère et transitoire.

Pendant les premières années de sa vie, Françoise M... a joui d'une bonne santé; elle n'a point d'hérédité morbide. C'est il y a un an qu'elle a présenté le premier trouble pathologique; une toux opiniâtre ayant duré deux mois, dont on n'a pu découvrir la cause.

En septembre 1935, elle fut opérée pour des amygdales hypertrophiées et des végétations adénoïdes; l'intervention fut compliquée par une hémorrhagie assez importante qui entraîna un léger degré d'anémie et fut suivie d'un amaigrissement de 2 kilos.

Au mois de décembre, alors qu'elle venait de traverser un épisode grippal mal caractérisé, on remarqua dans sa famille l'augmentation de volume de son cou et la saillie de ses globes oculaires. Ces phénomènes ayant persisté et une glycosurie de 2 grammes ayant été découverte, elle fut amenée à Cochin.

A première vue on est frappé par l'allongement du visage de l'enfant, sa pâleur, la saillie apparente de ses yeux avec élargissement de la fente palpébrale et un état d'agitation incessant.

On constate un goître élastique bilatéral, sans battements appréciables. Les yeux paraissent saillants, peut-être surtout en raison de l'élargissement de la fente palpébrale, car il ne semble pas y avoir exophtalmie véritable; en effet la mesure prise avec l'exophtalmomètre de Hertel par Mme SCHIFF-WERTHEIMER a donné les deux résultats de 17,5 mm. à l'œil gauche et 18,5 à l'œil droit, — ce qui est à la limite de la normale.

L'existence du signe de de Graefe et de celui de Möbius est discutable. Il n'y a pas de pigmentation péri-orbitaire, pas de paralysie des globes oculaires. Mme SCHIFF-WERTHEIMER a constaté quelques secousses nystagmiformes. Le front ne se plisse pas dans le regard en haut.

La tachycardie est constante, mais son intensité est très variable : au repos on constate de 100 à 144 pulsations, suivant les jours; elle s'exagère sous l'influence d'une émotion: quand l'enfant a été conduite au laboratoire pour la mesure du Métabolisme de Base, ce qui a nécessité plusieurs tentatives successives en raison de l'agitation de la petite fille, on a constaté, bien qu'elle fût au repos, des chiffres de 154 pulsations la première fois et 180 la seconde. Pourtant, un jour que M. MARCEL LABBE l'examinait lui-même, sa tachycardie faisait défaut, le pouls était à 76 et parfaitement régulier: cette normocardie n'a pas été retrouvée dans la suite.

La pression artérielle est de 11-7; l'examen du cœur dénote un état d'éréthisme; il n'y a pas de souffle à l'auscultation. L'enfant ne se plaint pas de palpitations.

Le tremblement fait défaut; ce qu'on note plutôt, c'est une agitation des doigts, des membres supérieurs et même des membres inférieurs, rappelant les mouvements choréiformes.

Les troubles vaso-moteurs sont assez marqués: en touchant la face antérieure du cou on y détermine facilement la tache rouge décrite par MARANON; l'enfant est plutôt gênée par la chaleur; elle n'est point frileuse; ses mains sont moites et elle a des sueurs assez abondantes.

Elle est maigre et allongée. Sa taille est de 1 m. 40; son poids de 21 kilos (normales pour cet âge: 1 m. 20 et 20 kilos). Le thorax est étroit, les clavicules obliques d'avant en arrière, les mains effilées. L'enfant est assez agitée. Elle a des préoccupations intellectuelles un peu au-dessus de son âge, bien que les progrès de ses études ne marquent point une avance sur ses camarades. Elle est constamment agitée, parlant sans cesse, incapable de tenir en place.

Les urines n'ont contenu depuis son entrée dans le service, ni sucre ni albumine, mais quelques globules de pus.

La numération globulaire indique une très légère anémie :

Globules rouges	4 180 000
Globules blancs	12 600
Formule leucocytaire normale.	
Hémoglobine : 95 %.	

La glycémie est de 0,95 à jeun. Il a été impossible, en raison de l'état nerveux de l'enfant, de pratiquer l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

En présence de ces symptômes, la première impression que l'on a est celle d'une Maladie de Basedow; cependant les anomalies dans la qualité des symptômes nous ont fait émettre un doute sur la réalité de la maladie, dit M. MARCEL LABBE. Le pouls, généralement supérieur à 100, a été trouvé une fois à 76-80; ses variations sont imprévisibles, et plus grandes encore que dans la Maladie de Basedow. Il n'y a pas de véritable tremblement, mais plutôt une exaltation choréiforme; l'exophtalmie est plutôt une apparence qu'une réalité; l'amaigrissement a été très modéré et peut être mis sur le compte de l'amygdalectomie.

Dans ces conditions, seule, la mesure du Métabolisme Basal pouvait permettre de trancher la question; après deux essais infructueux, le Métabolisme Basal a été trouvé une première fois, de + 2,9 %, — une seconde fois, de + 2,1 %. Ce n'est pas le Métabolisme d'une Maladie de Basedow. Nous sommes donc autorisés à rejeter ce diagnostic.

La rapidité de la croissance (20 cm. de plus que la taille moyenne), la tendance à l'exophtalmie, le léger hypermétabolisme constaté, ont fait poser la question d'une altération hypophysaire : hypothèse qui ne satisfait point M. MARCEL LABEE, car l'enfant ne se plaint pas de maux de tête, il n'y a pas de rétrécissement du champ visuel et la radiographie n'a pas décelé d'élargissement de la selle turcique.

L'ensemble des symptômes observés chez la malade peut être groupé sous le signe de l'hypersympathicotonie.

La recherche du réflexe oculo-cardiaque a répondu en effet dans ce sens :

Avant compression oculaire : 100 pulsations.

Pendant compression oculaire : 126 pulsations.

Après cessation de la compression : 92 pulsations.

C'est un réflexe oculo-cardiaque inversé qui indique une hypersympathicotonie.

Il n'a malheureusement pas pu être employé l'épreuve à l'atropine.

Un traitement à l'éserine a été institué chez la petite malade; il

n'a pas encore donné grand résultat. Il n'y a pas lieu de s'en étonner, car le traitement de ces états pathologiques est beaucoup plus long et la guérison plus difficile à obtenir que celle de la Maladie de Basedow complète.

C'est qu'en effet pour être complète, l'étude du malade ne devra pas se borner au Diagnostic de Syndrome Para-Basedowiens. Restera encore à étudier la MODALITE REACTIONNELLE DU SYSTEME VEGETATIF DU MALADE.

Sans doute a-t-elle assez peu d'importance en ce qui concerne l'exophtalmie ; nous verrons en effet que le système sympathique de protrusion du globe a sa physiologie propre, indépendante, bien spéciale. Mais encore son traitement devra-t-il être d'abord pathogénique, général, l'état neurovégétatif devra-t-il être corrigé avant d'entreprendre le traitement de l'exophtalmie elle-même, — ou tout au moins simultanément à celui-ci.

Nous devons donc faire état des trois tests principaux qui visent à cette étude :

- le Réflexe Oculo-cardiaque et les réflexes de même ordre ;
- l'épreuve de Goetsch ;
- l'épreuve de Danielopolu.

1° Du REFLEXE OCULO-CARDIAQUE, nous ne dirons que quelques mots. La technique de sa recherche est connue, encore que l'usage des oculo-compresseurs (types ROUBINOVITCH, BARRE ou BAILLIART) soit peu généralisé, et qu'on omette souvent d'exercer la compression binoculaire à plusieurs reprises en variant l'intensité.

Dans le cas normal, le réflexe prédomine sur le para-Sympathique ; on observera donc un ralentissement modéré du pouls (5 à 6 pulsations à la minute). Mais que le tonus du Vague soit augmenté et ce ralentissement qui devient considérable peut déterminer une syncope. Pour un tonus du Sympathique augmenté le pouls ne varie pas ou même s'accélère.

Du même ordre sont les réflexes Sino-carotidien et Solaire.

Pour rechercher le réflexe sino-carotidien, écrit M. GUEDE dans un article des plus récents (*Concours Médical* du 11 avril), on exerce une compression au niveau de la bifurcation carotidienne, de chaque côté, tandis qu'on prend le pouls et la tension

artérielle. A l'état normal, on note un léger ralentissement du pouls, une diminution de la tension minimum et une augmentation de la tension différentielle. Pathologiquement, les résultats obtenus sont parallèles à ceux du Réflexe Oculo-Cardiaque.

Mêmes recherches tandis qu'on comprime lentement et progressivement la région épigastrique pour étudier le Réflexe Solaire. Le tonus végétatif étant normal, on observe une accélération du pouls avec légère diminution de l'indice oscillométrique. En cas d'hypersympathicotomie l'accélération du pouls est marquée, la diminution de l'indice oscillométrique très notable.

On peut en outre y associer l'étude du réflexe de la Tachycardie Orthostatique (STRAUSS) : accélération du cœur lorsque le sujet passe du decubitus à la station debout, — et de la Bradycardie Clinostatique, phénomène inverse qui interroge surtout le sympathique alors que le premier se rapporterait au Vague.

En réalité, quel que soit leur intérêt physiologique ces réflexes végétatifs constituent pratiquement une épreuve de valeur médiocre, sujette à de multiples causes d'erreur, instable, délicate, difficile à interpréter. Les diverses statistiques de SAINTON, GUILLAUMONT, MARANON, PARISOT et RICHARD, FROYEZ, GAUTRELET, MARCEL LABBE, MICHEL, ACHARD et BINET, GILBERT-DREYFUS enfin en font foi.

Tout autre est la valeur des deux autres tests, tests pharmacodynamiques.

2° Le premier, EPREUVE DE GOETSCH, se propose l'étude des modifications cardio-vasculaires et humorales consécutives à l'injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline. La technique simplifiée de TARNEAUCEANU appliquée par VAQUEZ et DIMITRACOF consiste seulement à observer la fréquence du pouls, les modifications de la tension artérielle moyenne et l'apparition de signes subjectifs. Elle n'exige qu'un temps d'observation très bref et doit pouvoir être utilisée par tout praticien.

De façon plus complète et plus précise, MM. MARCEL LABBE et LAMERU, après LUEDERS, BJURE et SWENSON, conseillent d'y adjoindre la courbe de la réaction hyperglycémique.

Véritable réaction biologique, l'épreuve de Goetsch fournit

ainsi des réponses catégoriques qui, d'après les conclusions de MM. MARCEL LABBE et NEPVEU, sont les suivantes :

a) SUJETS NORMAUX : réactions faibles :

- Le pouls s'accélère de 0 à 18 pulsations (en moyenne 6).
- La tension artérielle moyenne s'élève de 0 à 3 cms (en moyenne 1).
- La tension minimum est généralement inchangée.
- Le Réflexe oculo-cardiaque subit des modifications variables qui sont le plus souvent dans le sens de la diminution ou de l'inversion.
- L'hyperglycémie se produit constamment. Elle est en moyenne élevée de 0,23 pour mille; la réaction dure en moyenne 2 heures. L'aire du triangle varie de 0,05 cmq à 0,38 cmq (soit en moyenne 0,22 cmq).
- Il n'y a jamais d'angoisse, de palpitations, de tremblement, d'asthénie, de sueurs ou de fièvre.

b) CHEZ LES BASEDOWIENS il se produit aussitôt au niveau de la piqure, une pâleur de la peau entourée d'une auréole rouge; au bout d'une demi-heure le centre devient lilas; au bout d'une à deux heures, l'auréole devient lilas et demeure ainsi pendant 4 heures. En même temps se produisent de la tachycardie, du tremblement accompagnés d'impression d'anxiété.

- L'accélération du pouls a varié de 3 à 25 pulsations par minute (en moyenne 13, c'est-à-dire deux fois plus que normalement).
- la tension artérielle moyenne s'est élevée de 0 à 3 cms (en moyenne 1).
- la tension minimum dans la moitié des cas inchangée, s'est élevée au plus d'un demi-centimètre de mercure.
- le Réflexe Oculo-Cardiaque s'est montré inversé dans tous les cas où il fut recherché et l'injection d'adrénaline a toujours accentué l'inversion.
- l'hyperglycémie n'a fait défaut qu'une fois sur 10. L'élévation de son taux a varié de 0,30 à 1 gr. 31 (avec une moyenne de 0,57). L'aire de la réaction a oscillé entre 0,33 cmq et 1,44 (en moyenne 0,74). Donc, réaction intense.

— La glycosurie a toujours fait défaut.

c) CHEZ LES MALADES ENFIN PRESENTANT UN SYNDROME DE SYMPATHICOTONIE BIEN CARACTERISE, les auteurs ont vu que les réactions étaient les suivantes :

- l'accélération du pouls a varié de 0 à 50 (en moyenne 15, c'est-à-dire approximativement comme dans le Basedow authentique).
- La tension artérielle moyenne s'est élevée de 2 à 8 cms (en moyenne 3, c'est-à-dire plus que dans le Basedow).
- La tension minimum, de 0 à 3 (en moyenne 1 centimètre de mercure, donc un peu plus que dans le cas précédent).
- L'inversion du réflexe oculo-cardiaque tout en étant moins marquée que dans la Maladie de Basedow s'est produite 4 fois sur 5.
- la réaction d'hyperglycémie enfin a été de même ordre que chez les sujets normaux, et ceci semble en définitive le véritable critère de distinction entre l'un et l'autre des deux syndromes Basedowiens, justifiant ainsi les recommandations de M. MARCEL LABBE.

On notera en passant que l'adrénaline aura contribué à établir l'existence d'un syndrome thyro-sympathique dans la Maladie de Basedow puisqu'agissant sur le sympathique (ainsi qu'en témoignent les réactions cardio-vasculaires) en même temps que sur la fonction thyroïdienne (réaction d'hyperglycémie).

3° Le second test, plus récent, plus séduisant mais moins maniable, achèvera le classement neuro-végétatif du malade étudié toujours dans le but curatif général. Il mesure en effet, ou tend à mesurer, les tonus absolu du vague d'une part, du sympathique d'autre part. C'EST L'EPREUVE A L'ATROPINE ET A L'ORTHOSTATISME DE DANIELOPOLU ET CARNIOL.

Les hypothèses les plus variées avaient été admises quant à l'état neurovégétatif des Basedowiens. EPPINGER, HESS, SAINTON avaient décrit des formes sympathicotoniques et vagotoniques du Basedow. VON NOORDEN admettait déjà la possibilité, à côté de ces deux variétés, de formes où tout le système neurovégétatif était en hypertonie. Les épreuves qu'il a décrites

montrèrent à DANIELOPOLU qu'il y avait amphotonie avec prédominance du système excitateur, c'est-à-dire hypertonie à prépondérance sympathique.

Les recherches entreprises dans le service de M. MARCEL LABBE ont, ainsi que le rapporte M. PIERRE SOULIE, apporté des résultats du même ordre en précisant que :

— dans la Maladie de Basedow il existe une amphotonie avec prédominance sympathique, le plus souvent; beaucoup plus rarement, une sympathicotonie pure;

— dans les syndromes para-basedowiens existe seulement une amphotonie, généralement aussi à prépondérance sympathique.

Rappelons donc rapidement la technique de l'Epreuve de DANIELOPOLU et l'interprétation des résultats qu'elle fournit.

Le sujet étant couché et au repos depuis quelques minutes, on note le nombre de pulsations; le chiffre obtenu représente la résultante de l'action antagoniste vague-sympathique. C'est le « tonus relatif ».

On injecte alors par voie endo-veineuse un demi-milligramme d'atropine. Le rythme cardiaque s'accélère; si l'on fait asseoir le malade, le pouls s'accélère encore; si l'on recouche le sujet, le rythme se ralentit.

— Si alors le chiffre obtenu n'est pas inférieur à celui antérieurement trouvé, l'épreuve est terminée; le vague est complètement paralysé. Le rythme noté représente alors le « tonus absolu du sympathique ».

— Si le pouls tombe au-dessous du chiffre de l'accélération consécutive à l'injection, il s'agit d'un simple ralentissement clinostatique, non d'une paralysie complète du vague. Il faut alors réinjecter à de courts intervalles des doses de $1/4$, $1/2$, $3/4$ de milligramme en répétant le contrôle de l'ortho et du clinostatisme. On considère que la paralysie vagale est complète lorsqu'en recouchant le sujet après l'orthostatisme, le chiffre du pouls ne retombe pas au-dessous du chiffre représentant l'accélération notée auparavant en position couchée. Ce chiffre représente alors, nous l'avons vu, le « tonus absolu du sympathique ».

et la différence entre tonus relatif et tonus absolu du sympathique représente le « tonus du vague ».

D'après DANIELOPOLU les chiffres normaux sont en moyenne les suivants :

Tonus relatif	72
Tonus absolu du sympathique	124
Tonus absolu du vague.. (124 — 72) =	52

L'augmentation de l'un ou de l'autre de ces deux derniers chiffres indiquera en principe la prépondérance sur l'antagoniste.

Donnons pour exemple de ces épreuves neuro-végétatives l'observation développée d'une malade présentée par MM. MARCEL LABBE, R. BOULIN, AZERAD et JUSTIN-BESANÇON le 27 mai 1932 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, observation dont nous avons donné le résumé sous la rubrique XVII:

Mlle Low..., âgé de 23 ans, originaire d'un pays de Transylvanie, Roumaine, où, paraît-il, les goitres sont très fréquents, était venue consulter pour quelques vagues douleurs dans les épaules. C'est à cette occasion qu'on a remarqué son goitre et son exophtalmie; la malade ne s'en souciait point puisqu'ils étaient congénitaux.

En l'interrogeant, on apprend que sa grand'mère maternelle avait également un goitre. Par contre son frère, sa mère, ses deux sœurs et son père sont indemnes de toute affection thyroïdienne.

L'examen du cou montre un goitre très régulier et mou sans aucun nodule adénomateux et sans battements vasculaires.

D'autre part on remarque son exophtalmie beaucoup plus intense d'ailleurs lors des premiers examens qu'actuellement où elle a fortement diminué sous l'influence d'un traitement par les alcaloïdes de l'yohimbe. L'élargissement de la fente palpébrale est considérable, mais il n'y a ni difficulté de la convergence, ni asynergie des mouvements verticaux des paupières et des globes oculaires. Les pupilles sont plutôt en myosis.

Le tremblement existe certains jours seulement; il est menu, régulier, sans caractère intentionnel et siège seulement aux membres supérieurs.

Non moins intéressants sont les phénomènes cardio-vasculaires; lorsque la malade est au repos, le pouls est plutôt lent. Il se maintient entre 64 et 76, très régulier. Mais lorsque la malade marche un peu rapidement ou est émue, le pouls s'accélère de façon considérable, mon-

tant jusqu'à 130, et à ce moment on constate un certain degré d'arythmie sans extrasystoles. Les bruits du cœur sont normaux. La tension est à 12 1/2-6.

Ajoutons tout de suite, pour terminer l'observation clinique de cette malade que tous les autres appareils sont normaux. Les réflexes sont un peu vifs. La malade a été réglée à 13 ans; ses règles sont irrégulières.

1° Exploration du Syndrome Sympathique :

1) Le Réflexe Oculo-Cardiaque, plusieurs fois étudié, a toujours montré un ralentissement considérable du pouls par la pression des globes oculaires, le rythme cardiaque tombant, par exemple, de 74 à 44 par minute. Ce phénomène a été enregistré graphiquement. Il traduirait donc une vagotonie;

2) L'épreuve de Danielopolu a nécessité chez cette malade l'injection d'un milligramme d'atropine en 3 fois (1/2+1/4+1/4). La malade, un peu émue, avait un pouls à 100 avant l'épreuve. Le tonus relatif était donc, le jour de l'épreuve, non plus autour de 72, mais de 100, donc augmenté. Le tonus absolu du sympathique était de 164 (au lieu de 124, chiffre normal). Le tonus du Vague était de 64 (au lieu du chiffre normal de 52). Elle indiquerait donc, chez la malade, un état d'amphotonie avec prédominance de l'excitation ortho-sympathique.

Ainsi ces épreuves neuro-végétatives révèlent incontestablement une modification importante du tonus végétatif sympathique. Elles sont à rapprocher de l'accélération facile du pouls au cours des efforts et constituent avec la grosse exophtalmie sans mydriase de la malade, les éléments d'un syndrome sympathique Basedowiforme.

L'étude de l'hyperthyroïdie en atteste :

2° Etude de l'Hyperthyroïdie :

Contrastant en effet avec ce tableau clinique qui ressemble de façon frappante à celui d'un Goitre Basedowifié, nous n'avons pas pu mettre en évidence l'hyperthyroïdie chez notre malade.

Soulignons d'abord ce fait que, depuis 23 ans, ainsi qu'en attestent des photographies faites respectivement à l'âge de 12 ans, 9 ans et 15 mois, le goitre et l'exophtalmie étaient bien présents conformément aux dires de la malade. De plus la maladie n'a pas évolué vers la cachexie Basedowienne; à aucun moment, la malade n'a présenté le moindre amaigrissement. De plus, enfin, contrairement à ce qui se passe dans les véritables syndromes de Basedow infantiles, la petite malade avait un développement normal et ne présentait aucun amaigrissement.

Néanmoins, pour éliminer toute cause d'erreur liée à des variations

possibles de l'hyperthyroïdie, la malade a été suivie pendant un an exactement. Voici les chiffres de Métabolisme obtenus :

31 mars 1931	+ 17 %.
10 juin 1931	— 4 %.
18 juin 1931	0.
3 décembre 1931	+ 9 %.
24 mars 1932	— 4 %.

A part le premier chiffre un peu élevé et dû sans doute à un débit respiratoire exagéré par l'émotion d'un premier examen, le Métabolisme Basal est donc resté pendant cette année d'observation, dans les limites de la normale.

Ces chiffres normaux du métabolisme et cette absence de tout amaigrissement, malgré les apparences d'une grande maladie de Basedow, indiquent donc un syndrome basedowiforme dont les épreuves végétatives auront montré la prédominance sympathicotonique.

Arrivés au terme de cette étude des perturbations vago-sympathiques, étude qui n'a été entreprise qu'avec l'espoir de traiter le terrain végétatif de notre malade exophtalme, qu'allons-nous donc conclure?

Les conclusions ne laissent pas d'être décevantes : « Les tests que nous venons de rappeler restent passibles des critiques qui pèsent sur la notion même de systématisation neuro-végétative, conclut M. SENDRAIL.

On sait par exemple que la plupart des agents pharmacologiques sont le plus souvent amphotropes et exercent leurs effets à la fois sur les deux appareils théoriquement antagonistes, vagal et sympathique; d'où les discordances du test de Goetsch. On sait aussi que les ébranlements provoqués peuvent changer de sens suivant les territoires plexiels qu'ils parcourent et que les réactions « en mosaïque » constituent la règle (DANIELOPOLU). Enfin l'équilibre organo-végétatif dans son ensemble ne présente qu'une stabilité très fugace et il serait illusoire de le vouloir réduire en formules valables à longue échéance.

Est-on en droit, poursuit M. SENDRAIL, tout au moins de penser que la connaissance de cette formule vago-sympathique importe au choix des produits pharmacologiques desquels on peut attendre la correction des écarts pathologiques? On s'abuserait

étrangement à l'espérer : les résultats thérapeutiques ne répondent pas nécessairement aux indications fournies par les tests.

Dès lors l'exploration du système végétatif n'offre plus qu'un intérêt accessoire, tout au moins dans le domaine de la clinique courante. Seule une exigence demeure, celle qui s'attache à la discrimination dans tout syndrome (dans toute exophtalmie) d'apparence Basedowienne, de l'élément hyperthyroïdien.

Nous connaissons le critère de cette hyperthyroïdie. C'est à lui seulement que la pathologie et la thérapeutique thyroïdiennes doivent d'être aujourd'hui régies par des règles précises » (M. SENDRAIL).

Comme dans l'un et l'autre cas les signes oculaires, l'exophtalmie, sont les mêmes, on en peut logiquement déduire qu'ils sont d'origine purement sympathique. C'est ce que nous allons essayer de démontrer.

PRONOSTIC ET EVOLUTION

1° Il ne peut pas plus être ici question de traiter du PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BASEDOW en fonction de l'Exophtalmie, qu'il n'en fut de faire un chapitre de Formes Cliniques par rapport à ce symptôme.

Sans doute, selon M. GILBERT-DREYFUS, peut-on dire que l'Exophtalmie est plus accusée dans les formes aiguës de la Maladie; mais elle ne compte que pour 7,5 0/0 des débuts monosymptomatiques; sa fréquence, pour atteindre de 50 à 70 0/0 selon les auteurs, n'en fait pas moins un élément contingent de la maladie, n'influant qu'exceptionnellement sur son évolution.

L'exophtalmie, il est vrai, varie d'un jour à l'autre, comme les divers symptômes du Goitre Exophtalmique dont la variabilité est un des traits. Elle subit souvent, comme la maladie elle-même, des poussées fréquemment liées aux épisodes de la vie génitale; ces poussées sont généralement parallèles aux variations du Métabolisme Basal; mais il semble que le lien entr'eux soit assez lâche.

Sans doute, une exophtalmie progressivement croissante chez un malade, attirera-t-elle l'attention comme faisant supposer une poussée évolutive de la maladie. Mais elle n'aura de valeur qu'indicatrice, au même titre que l'albuminurie d'une Néphrite et le pronostic devra être en fait basé sur l'ensemble des autres symptômes, sur le chiffre du Métabolisme notamment, sur la tachycardie et l'amaigrissement.

L'exophtalmie est en effet si peu le baromètre de l'hyperthyroïdie que nous avons vu l'existence d'exophtalmies considérables sans hyperthyroïdie, que nous verrons l'existence d'exoph-

talmies résiduelles franches et mesurables, après traitement efficace et correct de l'hyperthyroïdie.

2° Aussi bien ne traiterons-nous ici que des COMPLICATIONS proprement dites de l'Exophtalmie, sans d'ailleurs y insister car elles sont assez rares. Elles peuvent d'ailleurs revêtir une certaine gravité tant fonctionnelle que vitale, ainsi qu'en témoigne la statistique de JESSOP citée dans la Thèse récente de JALET; ces complications sont essentiellement cornéennes et leur évolution peut aller de la simple diminution d'acuité visuelle à la cécité ou à la panophtalmie et la mort.

Sur 25 cas de Basedowiens ayant présenté des complications cornéennes, JESSOP a relevé 7 hommes et 18 femmes.

Tous les hommes eurent les deux yeux pris :

- 4 perdirent les deux yeux;
- 1 en perdit un seul;
- 1 eut son acuité visuelle considérablement diminuée;
- 1 seul guérit complètement.

Des 18 femmes :

- 2 moururent;
- 8 perdirent les 2 yeux;
- 3 perdirent 1 œil;
- 1 guérit avec perte d'une partie de l'acuité visuelle;
- 4 guérèrent avec vision satisfaisante.

Cette statistique basée sur vingt-cinq cas accuse une mortalité globale de 8 0/0, conséquence directe de l'Exophtalmie. Pour SATTLER elle atteindrait plus de 19 0/0.

Ces chiffres doivent, il est vrai, être réduits à leurs justes proportions. D'abord en raison du petit nombre des cas sur lesquels sont basées ces statistiques. Ensuite et surtout parce que les complications oculaires elles-mêmes, génératrices de semblables accidents, sont rares.

L'évolution des accidents est généralement la suivante :

Ce n'est au début qu'un simple dessèchement de l'épithélium cornéen. Une exfoliation suit; la cornée prend un aspect trans-

lucide puis blanc, mat et opaque. On peut parfois observer un petit abcès interstitiel. (JALET.)

Le processus peut s'arrêter là; mais généralement la cornée s'ulcère.

Deux cas peuvent alors se présenter :

— ou bien il s'agira d'un ulcère simple, sans réaction inflammatoire vive; la guérison fonctionnelle suivra, incomplète;

— ou bien la lésion s'aggrave et prend les caractères d'ulcère à hypopyon et iritis. Le processus peut aller (comme dans le cas de TEISSIER) jusqu'à la perforation de la cornée avec hernie irienne, panophtalmie, perte de l'organe, voire mort.

Les deux yeux, selon l'estimation de JALET, sont habituellement atteints, simultanément ou alternativement; l'angoisse du malade, jointe à la douleur intense qu'il ressent lui font habituellement demander comme une grâce, l'énucléation malgré les risques redoutables qu'elle comporte lorsque pratiquée en imminence de panophtalmie.

Nous pourrions multiplier les exemples d'éventualités analogues. TERSON, de LAPERSONNE en ont maintes fois rapportés. Nous citerons seulement deux observations de M. ROLLET et deux de MM. ROLLET et COLBRAT :

Observation XXI (Résumée). — Sœur V... Maria, 40 ans, Basedowienne, présente une exophtalmie de OG = 24, OD = 23, sans signe de Stellwag, mais avec mauvaise occlusion de la paupière gauche dans le clignement sans effort. L'œil droit se ferme mieux, mais, aux dires de ses voisines de lit, elle dormirait les yeux entr'ouverts.

Il existe une hypoesthésie cornéenne et conjonctivale (signe de LIAN).

Le 22 novembre 1922 apparaît sur la cornée de l'OG un petit ulcère paracentral guéri en 8 jours par le bleu de Méthylène et la pommade à l'oxyde jaune de Mercure.

Le 22 février 1923, récurrence au même point. Guérison en 8 à 10 jours. Subsiste un tout petit leucome.

Le 30 mai 1923, nouvelle récurrence guérie en 15 jours sans complications.

Le 7 septembre 1923 apparaît un abcès intra-cornéen de la dimension d'une lentille, siégeant au même point, et de couleur jaunâtre. On traite la malade par des injections sous-conjonctivales de bleu de Méthylène. Urotropine. L'abcès s'ulcère mais se limite. On continue le

traitement par le bleu de Méthylène et la pommade jaune; la guérison est obtenue moyennant un petit leucome translucide, le 15 octobre 1923. L'abcès avait débuté par des douleurs oculaires sans céphalée mais avec douleurs à la pression, très brusquement. En 24 heures, l'abcès était constitué. Il y avait alors anesthésie cornéenne et conjonctivale; peu de photophobie et pas de blépharospasme. La dessiccation cornéenne et conjonctivale n'était pas très appréciable. Un premier examen bactériologique fut négatif. Un second décela du diplobacille, ainsi que dans l'œil sain.

Le 5 novembre 1923 la malade présentait un leucome en coup d'ongle, paracentral à VII heures, avec épithélialisation complète. A cette date, M. DELORE, chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Lyon fit une extirpation du ganglion cervical supérieur gauche.

La malade revint le 5 décembre. L'exophtalmie a légèrement diminué ($OD = 22$, $OG = 23$). L'Hypoesthésie cornéo-conjonctivale persiste. La tension oculaire est de : $OD = 15$, $OG = 20$. Rien de nouveau du côté de la cornée. Les signes oculaires de la Maladie de Basedow n'ont pas varié, mais la malade ferme plus facilement les yeux.

L'intérêt de cette observation, est-il besoin de le dire, est grand. Elle met en valeur la tendance de semblables accidents à la récurrence, tant que l'exophtalmie n'a pas été réduite. Elle montre en outre toute l'importance dans le déterminisme, de l'inocclusion palpébrale, — la valeur prémonitoire du signe de LIAN. Elle indique que dans l'œil jusqu'alors non-attaqué, fut également trouvé le germe qui proliférait dans l'ulcération. Elle montre enfin le peu d'influence de l'extirpation du ganglion cervical supérieur sur les signes oculaires de la Maladie de Basedow puisqu'ils n'ont pas varié, que seule l'exophtalmie a rétrogradé d'un millimètre, résultat qui ne mérite probablement pas les risques d'une telle intervention.

L'observation suivante, également due à M. le professeur Rollet, met en relief la même tendance à la récurrence, mais aussi, après des accidents graves, des résultats inespérés :

Observation XXII. — G... Stéphane, 50 ans, mécanicien, fait un court séjour à la Clinique Opthalmologique, au début de 1918, pour une exophtalmie bilatérale d'origine Basedowienne.

Le 26 novembre 1918, le malade entre de nouveau pour un ulcère à hypopyon, de l'œil droit. Il fait remonter son affection à un traumatisme par éclat de bois survenu 4 mois auparavant. En réalité le trau-

matisme a été insignifiant et paraît sans relation avec la maladie actuelle.

Il y a 6 semaines, l'OD est devenu rouge, douloureux, et la vision a baissé peu à peu. On note à l'entrée : « Facies Basedowien, maigreur extrême, fixité du regard, grosse exophtalmie bilatérale, petit goitre dur, arrondi, du lobe droit. Tremblement. Tachycardie. »

L'OD montre une « cornée grise, avec petit ulcère, chambre antérieure profonde; iris terne, gros hypopyon. Tension faible (—2) ; œdème des paupières. Vision réduite à la perception lumineuse. Douleur intense ».

On fait deux injections sous-conjonctivales de bleu de Méthylène, et une Blépharorrhaphie médiane.

Le 15 octobre, légère amélioration de l'état local; les sutures n'ont pas tenu.

Le 24, l'ulcère est en voie de cicatrisation; l'hypopyon persiste; les douleurs sont toujours très vives; on fait une seconde blépharorrhaphie.

Le 26 les douleurs sont tellement vives que le malade demande une enucléation que l'on fait le matin même.

Le malade sort quelques jours après, guéri.

Le 12 juin 1919, le malade entre de nouveau dans le service pour Ulcère à Hypopyon du côté gauche. On note : « vaste ulcération centrale de la cornée avec hypopyon subtotal ». On fait immédiatement un Seamisch suivi de l'ablation de grumeaux à la pince et d'une injection de bleu.

Pendant le mois suivant on essaie à plusieurs reprises de mettre cet œil à l'abri par des blépharorrhaphies externes ou médianes; elles sont constamment suivies d'échec. On se résigne donc à laisser l'œil constamment découvert.

Le 5 juillet, l'ulcère est en voie de cicatrisation. Un vaste leucome adhérent se forme au centre de la cornée, qui réduit la vision à PL. Le malade sort à la fin de juillet, cicatrisé.

Le 15 juillet le malade rentre pour la quatrième fois. Depuis quelques jours il remarque que dans certaines positions du regard il arrive à distinguer quelques objets. L'œil est rouge, la conjonctive hyperhémée; les 2/3 inférieurs sont blanc opaque avec quelques néo-vasseaux; le 1/3 supérieur seul est demi-transparent; pas de douleur. Tension normale. L'exophtalmie est toujours très marquée.

Le 2 août, Iridectomie optique en haut.

Le 6, petite pupille noire. Cicatrisation complète. Résultat optique satisfaisant. Le malade peut se conduire seul.

La troisième observation, due à MM. ROLLET et COLBRAT, montre au contraire une forme bénigne d'ulcère de la cornée. La quatrième, due aux mêmes auteurs, a enfin l'intérêt de n'être probablement pas vraiment Basedowienne mais purement sympathique :

Observation XXIII (Résumée). — Femme atteinte depuis une dizaine d'années de Maladie de Basedow.

Vers le début de mars, rougeur et douleur au niveau des deux yeux. La malade est d'abord soignée chez elle, puis, son état empirant, entre à l'hôpital.

A l'examen, Maladie de Basedow typique. Exophtalmie de OD = 18, OG = 20 à l'exophtalmomètre de Rollet. Tachycardie, tremblement, goitre mollassé, sueurs profuses, émotivité. Au niveau des deux yeux, ulcération occupant la partie inférieure des cornées, au niveau où celles-ci ne sont pas recouvertes par les paupières. Il n'existe pas d'hypopyon, mais un véritable abcès inter-lamellaire de la cornée, sous-jacent à l'ulcération. Ces lésions sont beaucoup plus marquées à droite. Par ailleurs il n'existe pas d'anesthésie de la cornée et de la conjonctive bulbaire. La malade a été traitée par une double blépharorrhaphie des tiers externes des fentes palpébrales: les lésions cornéennes sont en voie de cicatrisation.

Observation XXIV (Résumée). — Homme de 52 ans. Perte de l'OD par traumatisme datant de 40 ans.

Aucun antécédent pathologique. Exophtalmie considérable bilatérale remontant à de nombreuses années, supérieure à 30 millimètres (l'exophtalmomètre de Rollet). Par ailleurs, aucun signe de Basedowisme, pas de myopie...

Vers le 25 février 1925, la vision de l'OG, qui était satisfaisante, baissa brusquement en même temps que l'œil devenait rouge et larmoyant.

Le malade entre le 10 mars 1925 à l'hôpital. A l'examen, ulcération centrale de la cornée de l'OG, sans hypopyon. Pas de diminution nette de la sensibilité cornéo-conjonctivale. Le malade est traité par la suture partielle des paupières après avivement. Son ulcère est actuellement en voie de cicatrisation.

On remarquera, ajoutent ces auteurs, que dans aucun de ces deux cas, n'existe de diminution appréciable de la sensibilité cornéenne. De plus, la première observation montre la situation des lésions au niveau de la partie inférieure des cornées, points

restés non-protégés pendant le sommeil. Tout ceci est nettement en faveur de l'origine mécanique des accidents, alors que les observations précédentes indiquaient que chaque fois le signe de LIAN avait été retrouvé, ce qui pourrait faire penser à une cause tropho-neurotique.

C'est qu'en effet les complications cornéennes de l'exophtalmie n'ont pas encore reçu leur explication définitive.

Personne ne nie le rôle direct de l'exophtalmie exposant la cornée à l'air libre, déplaçant les points lacrymaux, tandis que s'ajoutent la diminution de la sécrétion lacrymale succédant au larmolement et la rareté du clignement.

Mais, pour beaucoup, d'autres facteurs interviennent : soit (PEDRONO) que l'exophtalmie changeant les rapports du globe oculaire, étire les nerfs ciliaires et optique, modifiant ainsi mécaniquement la substance nerveuse, donc entraînant une gêne dans la nutrition de l'œil comme dans sa fonction, soit que (de LA-PERSONNE) la thyrotoxicose intervienne en créant des lésions centrales, ou une Névrite périphérique du trijumeau; soit enfin (LERICHE) qu'il faille ici encore voir une perturbation sympathique d'origine endocrinienne, intervenant dans la nutrition de la cornée.

Nous ne pensons pas qu'aucune des observations citées puisse apporter quelque lumière à ce sujet; il est probable que l'exposition à l'air, facteur mécanique, n'est pas seule en cause; probable aussi qu'il existe une perturbation sympathique; nous ne saurions en revanche affirmer qu'elle soit sous la dépendance de la thyrotoxicose. La question est d'ordre très général et pose le problème du déterminisme des accidents oculaires des syndromes Basedowiens. On verra plus loin avec quelles réticences il le faut aborder.

Un fait demeure : quel que soit le rôle favorisant, les agents efficients de l'ulcération sont le plus souvent des pyogènes banaux: Pneumocoque en premier lieu; Staphylocoque souvent; Diplobacille enfin. C'est avant tout contre eux qu'est dirigée la thérapeutique de semblables accidents.

Ils sont d'ailleurs, répétons-le, très rares. Des centaines et des centaines de Basedowiens ont leurs fiches classées dans des ser-

vices, tels celui de notre maître M. CROUZON, ou celui de notre maître M. le professeur LABBE; infime est le nombre de ceux ayant présenté quelque complication oculaire.

En matière d'œil, la diminution de la valeur sociale du Basedowien tient beaucoup moins aux complications secondaires qu'au défaut d'esthétique. Du point de vue pronostique par conséquent, l'exophtalmie tient un rôle négligeable, tant par elle-même que comme élément du syndrome global. Il n'en reste pas moins qu'elle doit être traitée, et le plus précocement possible, la précocité du traitement étant un des éléments de la réussite.

MECANISME

Un précédent chapitre a rapidement envisagé quelques causes capables de produire une Exophtalmie. Nous n'y avons pas insisté, car l'exophtalmie de type Basedowien en est très différente et ce ne sont souvent là que diagnostics livresques. Pourtant, dans tous ces cas, la saillie oculaire était facilement explicable; il était chaque fois possible de constater derrière l'œil la présence pathologique : soit de sang, soit de pus, soit de liquide céphalo-rachidien, soit d'une malformation ou d'une tumeur. Il s'agissait chaque fois d'une augmentation de volume du contenu orbitaire par rapport au contenant, — ou réciproquement.

Aussi est-il concevable que, par voie d'analogie, beaucoup d'auteurs aient pensé à faire intervenir un processus analogue pour expliquer l'Exophtalmie Basedowienne. Nous l'avons suffisamment montré au cours des chapitres précédents pour n'y revenir que succinctement.

1° La première raison invoquée fut le DEVELOPPEMENT EXAGERE DU TISSU ADIPEUX RETRO-OCULAIRE. C'était l'opinion de MOBIUS, BASEDOW, FUCHS, EPPINGER entre autres. « Quelques arguments viennent en faveur de cette thèse, écrit notre ami BENDERITTER, mais elle ne nous paraît pourtant pas solidement fondée. Le nombre et la valeur des constatations qui l'improuvent est suffisant pour nous la faire rejeter. En effet, on n'a pas pu, au cours des autopsies, mettre en évidence cette adipose. D'autre part, l'accumulation de graisse dans l'orbite se rencontre dans bien des affections qui ne s'accompagnent pas d'exophtalmie. Tous ceux qui se sont intéressés à la question du Goitre Exophtalmique n'ont pas été sans remarquer que celui-

ci s'accompagnait d'un amaigrissement général et l'on s'explique mal pourquoi le tissu adipeux se développerait de façon si abondante dans la cavité orbitaire alors qu'il a tendance à disparaître du reste de l'organisme. Enfin, nous l'avons signalé à l'occasion de la symptomatologie, la protrusion oculaire de la Maladie de Basedow est réductible et nous ne pensons pas que ce fût possible s'il y avait derrière l'œil une quantité de tissu adipeux telle qu'elle ait pu déterminer l'exorbitis. Il semble donc bien qu'il faille abandonner cette supposition ». Toutefois, si l'hypothèse du développement adipeux semble bien réglée (et nous en avons fait un caractère de l'exophtalmie Basedowienne), nous devons demander une distinction.

On se souvient que TROUSSEAU attribuait deux causes à l'exophtalmie : dans un premier temps, des poussées congestives vasculaires (« Névrose vaso-motrice ») déterminaient une exorbitis brusque et fugace. Puis, « si l'habitude congestive exalte la nutrition du tissu cellulo-adipeux de l'orbite, ce tissu cellulaire augmente peu à peu de volume et, refoulant graduellement le globe de l'œil, il crée une exophtalmie désormais définitive ». Et de fait, si la raison n'en est peut-être pas absolument là, devons-nous bien admettre qu'il existe souvent une prolifération des tissus rétro-bulbaires.

Mais ce n'est pas la cause, le *primum movens* de l'exorbitie, c'est une organisation vraisemblablement fibro-adipeuse de la protrusion ancienne qui, précisément, à ce moment, cesse d'être réductible, ou du moins, l'est moins facilement. Ce n'est en somme qu'une évolution de l'exophtalmie, ce n'en est pas la raison.

2° STOKES et MAC DONALD ont pensé que l'Exophtalmie était due à une AUGMENTATION DES LIQUIDES INTRA-OCULAIRES. On a signalé quelques faits où l'œil paraissait réellement agrandi. Dans un cas, NEUMAN a cru le démontrer par des mensurations; mais d'autres observateurs, tels PAUL et DE GRAEFE ont répété ces mensurations sans trouver de modifications patentes.

Pareilles déformations, si elles existent, doivent donc être exceptionnelles. D'ailleurs l'augmentation des liquides intra-oculaires s'accompagnerait à peu près inévitablement d'une

hypertension intra-oculaire marquée. Or, nous l'avons vu, non seulement il n'y a pas hypertonie, mais certains auteurs ont même affirmé l'existence d'une hypotension habituelle et le moins que l'on puisse dire c'est que le tonus est le plus souvent normal. Le Glaucome est d'ailleurs extrêmement rare chez les Basedowiens.

Pourtant est-il certain qu'il n'y ait pas déformation de l'œil chez le Basedowien? Les expériences de Mme SCHIFF-WERTHEIMER en collaboration avec M. le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON et avec notre maître M. PIERRE SOULIE ont montré que la reproduction expérimentale de l'œil Basedowien chez l'animal « s'accompagnait de divergence des globes oculaires (à rapprocher du signe de Möbius) et d'un élargissement du diamètre transversal du globe (qui permet de proposer une nouvelle interprétation physiologique du signe de Stellwag) ». Et ceci sans modification de la tension oculaire.

On ne doit donc pas plus nier la possibilité de toute modification des diamètres oculaires, qu'on n'en doit donner comme cause nécessaire une hypertension des milieux.

Il n'en reste pas moins que jamais, au cours de ces expériences, ne fut constaté d'allongement antéro-postérieur du globe, et que l'allongement du diamètre transversal paraît bien incapable de produire par refoulement, pareille exophtalmie.

3° ŒDEME RETRO-OCULAIRE ? C'était l'opinion de KRAUSS et nous avons cité une observation de MORAX constatant *de visu* après énucléation d'un œil Basedowien « une infiltration pseudo-œdémateuse du tissu orbitaire qui n'était pas de nature inflammatoire mais relevait des troubles Basedowiens eux-mêmes ».

Quoi qu'en pense BENDERITTER, rien ne s'opposerait à ce que pareil œdème réalisât une symptomatologie analogue à celle qui nous occupe.

Mais, pourquoi y aurait-il œdème rétro-oculaire alors que, précisément, nous avons donné comme caractère distinctif l'absence d'œdème orbito-palpébral? La seule raison en serait un trouble trophique sympathique; ce n'est pas impossible, mais l'explication ne satisfait pas. L'œdème ici, si œdème il y a, ne

peut être que contingent, — et tel n'était pas le rôle à lui assigné par les promoteurs de la théorie œdémateuse de l'exorbitie.

4° Ces auteurs en faisaient le résultat d'une **GENE DE LA CIRCULATION ORBITAIRE** résultant, soit (PIORRY, 1862, d'une compression du paquet vasculaire du cou par le goitre (explication qui ne peut évidemment valoir que dans un très petit nombre de cas), soit d'une hypervascularisation orbitaire.

Celle-ci, pour ABADIE, de GRAEFE, SATTLER, MACKENSIE, et récemment SEDILLOT, agirait pour son propre compte, l'exophtalmie résultant d'une turgescence vasculaire rétro-oculaire.

Nous avons déjà envisagé pareille hypothèse et montré qu'on n'observe nullement son corollaire obligatoire, la vaso-dilatation choroïdienne.

Les arguments d'ailleurs ne manquent pas : l'exophtalmie devrait probablement avoir alors le caractère pulsatile; on connaît au contraire l'expression si particulière de fixité de ces malades.

N'oublions pas non plus qu'après la mort les artères se vident de leur contenu. Or de nombreuses observations confirment ce fait curieux que l'exophtalmie ne disparaît pas avec la vie. C'est là une notion actuellement courante mais que tout récemment M. JUSTIN-BESANÇON, après l'avoir lui-même observée, retrouvait dans les Leçons Cliniques de BROWN-SEQUARD (qui en tirait d'ailleurs argument pour une pathogénie sympathique de l'exophtalmie). Bien plus, même alors, une excitation du sympathique cervical peut encore provoquer l'exophtalmie. A cela on a objecté que, du moins, l'engorgement veineux subsistait. A supposer qu'il en soit ainsi, la disparition de la pulsion artérielle devrait du moins amener une légère rétrocession de la protrusion, — ce qui n'est pas.

Pareilles varices n'ont d'ailleurs jamais été observées à l'autopsie.

« Un argument qui va encore à l'encontre de cette vaso-dilatation rétro-bulbaire, ajoute M. BAILLIART, est le fait que la section du Sympathique entraînant la vaso-dilatation de la face, de la conjonctive et, nous l'avons vu, de la rétine, devrait amener

l'exagération de la vaso-dilatation rétro-bulbaire; l'exophtalmie devrait donc être augmentée et non pas diminuée comme elle l'est le plus souvent après l'intervention. » Il en est de même pour l'yohimbine. Alors que ce vasodilatateur puissant détermine l'érection de tous les tissus vasculaires, il fait rétrocéder l'exophtalmie. S'il en était ainsi, ne devrait-il pas littéralement éjecter le globe hors de l'orbite?

Tout récemment enfin, notre maître, M. PIERRE SOULIE, s'est attaché à la question et, par une série d'expériences, a définitivement montré l'indépendance complète du facteur vasculaire et de l'exophtalmie. Ses recherches ont en effet montré :

- qu'on pouvait déclencher de fortes poussées hypertensives avec des excitants du sympathique tels que l'adrénaline ou l'adrénone, sans obtenir d'exophtalmie;
- que, par l'éphédrine même, on pouvait obtenir une forte poussée hypertensive sans exophtalmie (à condition d'avoir préalablement injecté de fortes doses de pilocarpine);
- qu'il est possible de faire diminuer l'exophtalmie sans modifier la pression artérielle;
- qu'il est enfin possible d'augmenter le degré d'exophtalmie en déclenchant parallèlement une chute de la pression artérielle.

Le problème ainsi successivement recoupé par l'expérimentation la plus rigoureuse ne semble plus discutable.

5° Reste donc la THEORIE MUSCULAIRE, la seule qui paraisse plausible.

Sans doute a-t-on fait intervenir tel ou tel muscle et la discussion reste-t-elle provisoirement ouverte sur la nature du trouble musculaire lui-même : réaction inflammatoire, parésie, contracture (toxique ou mécanique), hypertonie. Bien que nous incriminons seulement une contracture, nous y reviendrons. Mais dans l'ensemble, la raison musculaire de l'exophtalmie Basedowienne ne semble plus douteuse.

La première question qui se pose est évidemment la part prise par l'élargissement de la fente palpébrale, dans la production de l'exophtalmie.

Nos expériences sur le rat où l'injection de Thyroxine paraissait produire une certaine exophtalmie, ont, à plus ample examen, seulement montré un élargissement transitoire de la fente palpébrale simulant l'exophtalmie.

Il n'est d'ailleurs pas douteux que, chez l'homme, l'exophtalmométrie réduise considérablement l'importance des exorbitis apparentes. Mais la déficience de la sangle musculaire antérieure ne contribue-t-elle pas effectivement à favoriser pareille ptose? Il semble que ce soit seulement dans une très faible mesure; les expériences de M. JUSTIN-BESANÇON et de ses Collaborateurs sont catégoriques en ce sens.

Certains avaient par ailleurs pensé que les Muscles Droits, muscles striés, pouvaient être en cause. C'était assez peu vraisemblable étant donné que ces muscles s'insèrent en arrière de l'œil, sur le tendon de Zinn et que leur contraction ne peut que tirer l'œil vers le fond de la cavité orbitaire. Pour que ces muscles puissent être incriminés, il faudrait supposer non plus une contraction, mais une paralysie ou une parésie, — parésie à peu près égale pour tous, à peine plus accusée pour le droit interne; ou encore, avec SAPPEY, l'adjonction à leurs ailerons ligamenteux, de fibres lisses. Leur description est vague et leur existence mal établie. ROCHON-DUVIGNEAUD déclare même ne les avoir jamais rencontrés. Une autre hypothèse, toute récente, celle-là, est due à MM. THOMAS et WOODS. Ces auteurs rapportent l'observation de cinq cas d'exophtalmie progressive (succédant, il est vrai, à une thyroïdectomie préliminaire). Dans deux cas l'orbite fut explorée, dans deux autres une opération décompressive fut réalisée; chez le cinquième dont les yeux avaient antérieurement été enlevés, fut pratiquée une intervention d'exploration et de plastique. Ces opérations ont montré que le contenu orbitaire était sous-tension, la graisse tendant à faire irruption lors de l'ouverture, chez deux sujets. L'examen histologique montra une réaction inflammatoire caractéristique des muscles extra-oculaires avec larges îlots de cellules rondes. La ressemblance frappante de cette réaction avec celle notée au niveau de la glande thyroïde pendant l'hyperthyroïdie fit émettre à ces auteurs la supposition que cette réaction inflammatoire de nature endocrinienne serait responsable du gonflement du con-

tenu orbitaire, de l'augmentation de sa pression, de l'exophtalmie en un mot. Nous pensons quant à nous que l'inflammation n'est que secondaire à la contraction, loi de pathologie générale, et qu'il s'agit d'ici d'un analogue à celui trop récemment présenté à la Société d'Ophtalmologie de Paris (22 Mars) par notre maître, M. Ch. COUTELA, et son interne Guy OFFRET, pour pouvoir l'inclure dans notre Bibliographie :

Il s'agissait là d'un homme de 50 ans, non-Basedowien, porteur d'une exophtalmie unilatérale, irréductible, non pulsatile, sans modification des mouvements du globe, sans lésions du fond d'œil. On intervint sans trouver de tumeur de l'orbite, mais dans les jours qui suivirent l'intervention, l'exophtalmie subit une telle recrudescence que l'éviscération de l'orbite devint nécessaire. L'examen histologique montra au niveau des muscles extrinsèques une infiltration lympho-plasmocytaire à disposition interstitielle avec peu d'altérations parenchymateuse. Le mois suivant, l'autre œil devenait également exophtalme. M. COUTELA invoqua une Myosite; — opinion qui fut combattue par M. MAWAS pour avoir observé un cas analogue avec œdème des tissus orbitaires, foyers d'infiltration lymphocytaire, atteinte de tous les muscles, toutes manifestations débordant le cadre d'une simple Myosite.

La question est en fait tranchée par les expériences de MM. JUSTIN - BESANÇON et PIERRE SOULIE, de Mme SCHIFF-WERTHEIMER et de Mlle D. KOHLER filmées par M. COMMANDON. Après avoir provoqué chez le chien une exophtalmie très nette par injection d'un sympathomimétique, ces auteurs sectionnèrent à leurs insertions oculaires, les muscles oculo-moteurs et désinsérèrent la paupière supérieure en respectant les insertions de la Capsule de Tenon. Il n'y eut aucune modification de la protrusion oculaire et l'exophtalmie se reproduisit par la suite avec la même intensité du côté où les muscles avaient été sectionnés, que du côté où ils avaient été laissés intacts.

Ces expériences montraient que l'exophtalmie n'était pas sous la dépendance de fibres striées. Elles avaient en outre montré, après trépanation de l'orbite chez le chien, que la protrusion du globe se produit sans œdème ni congestion orbitaire.

Elles devaient surtout prouver qu'il existe, pour régir la protrusion oculaire des Basedowiens, un APPAREIL MUSCULAIRE

LISSE histologiquement encore mal connu, appareil inclus dans la Capsule de Tenon.

Qu'on nous permette ici un rappel d'anatomie :

« Les muscles lisses de l'orbite, écrit M. BAILLIART, sont nombreux et d'inégale importance, tout au moins anatomique, puisque quelques-uns n'ont jamais pu être vus que par ceux qui les ont décrits.

Les Muscles de MULLER, annexés aux paupières, sont constitués par un plan de fibres musculaires lisses tendues à la face postérieure des ligaments larges du sommet des tarses jusqu'aux culs de sac supérieur et inférieur. Le Releveur de la paupière supérieure au moment où il traverse le ligament large, charge sa gaine sur sa face profonde, de quelques fibres lisses du muscle supérieur de MULLER.

Le Muscle Orbitaire Inférieur est fort peu développé. Bien étudié notamment par KRAUSS, il est constitué par des fibres lisses dont les insertions s'étendent en éventail en arrière et en avant, en partant de la fente sphéno-maxillaire au niveau de laquelle il a son développement maximum. Ces fibres sont contenues à l'intérieur de la membrane qui prolonge au-dessus de la lacune osseuse, le périoste voisin. Elles atteindraient encore en arrière la fente sphénoïdale, passeraient au-dessous de l'anneau de Zinn pour aller gagner la partie inféro-interne du sinus carverneux.

Ces muscles palpébraux et orbitaire inférieur sont indubitablement le reliquat chez l'homme de la membrane conjonctivo-musculaire qui, chez les mammifères, complète le squelette orbitaire très imparfait (GEGENBAUER) ».

Beaucoup plus importante devait être la découverte par LANDSTROM (1909) d'un muscle qui, tendu du septum orbitaire, se rendrait à l'équateur du globe.

« Après avoir fait, dit-il, une coupe à travers la peau le long du rebord orbitaire jusqu'au périoste inclus, le toit de l'orbite et l'os frontal furent enlevés; donc le contenu orbitaire tout entier et les parois externes de l'œil purent être extirpés facilement ensemble. Ces préparations furent durcies dans de la

Formaline et mises dans la Celloïdine. On pratiqua des coupes microscopiques suivant trois plans, dans une direction horizontale, sagittale et frontale... La coloration a été faite suivant la méthode de GIESON qui différencie les tissus conjonctifs des tissus musculaires. Les examens ont montré que la partie antérieure du globe est entourée par un muscle lisse à forme cylindrique dont l'origine est au septum orbital et l'insertion à l'équateur de l'œil. Le cylindre est incomplet, étant interrompu dans la partie la plus élevée vers le muscle Elévateur de la paupière supérieure. L'ordonnance de la musculature est à peu près partout la même du côté interne, elle est très différente du côté externe, suivant la hauteur du globe à laquelle la coupe a été faite. »

« Le globe, ajoute-t-il, est entouré d'une capsule de tissu conjonctif (la Capsule de Tenon). Il est suspendu en avant par un muscle lisse de forme cylindrique, — au septum orbital, par derrière, — attaché à l'orbite grâce aux muscles droits. Il est presque superflu de dire que cette musculature doit avoir une fonction assez grande à remplir dans la production des mouvements de l'œil. Son rôle principal est sans doute de fonctionner comme antagoniste des quatre muscles et de maintenir ainsi l'équilibre du globe oculaire. »

Comme le remarque BENDERITTER, on pourrait se demander comment il se peut que l'influx nerveux se prolonge d'une façon suffisamment constante pour produire une contracture musculaire permanente. Mais ceux-là, répond-il, qui font cette remarque l'admettent implicitement lorsqu'ils parlent de la vaso-dilatation artérielle. Celle-ci ne peut en effet durer que tant qu'une action nerveuse incite les vaisseaux à se dilater. N'en est-il d'ailleurs pas de même dans nombre d'autres cas tels, par exemple, les côlites spasmodiques, les contractures vésicales de la tuberculose urinaire — toutes également contractures de fibres lisses?

Autre question : pourquoi et comment la contraction du Muscle de Landström persiste-t-elle après la mort? BENDERITTER admet qu'on se trouve en présence d'un cas analogue au Tétanos où, le fait est connu, la contracture persiste après la mort. La question est, selon nous, bien plus simple, trop simple

même, car laissant place à l'embarras du choix des réponses. On peut en effet invoquer :

- soit une gélification *in situ* de la graisse orbitaire déplacée alors que fluide;
- soit cette sclérose musculaire dont nous avons déjà parlé;
- soit plus simplement encore, la seule rigidité cadavérique;

Hypothèses auxquelles M. JUSTIN-BESANÇON ajoute encore trois autres explications susceptibles de s'intriquer :

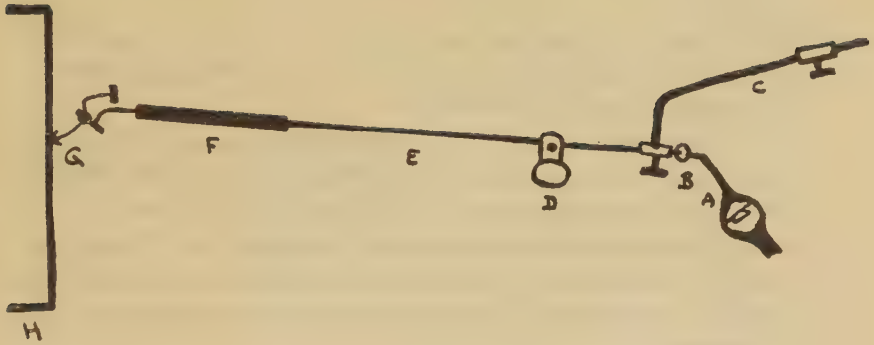
- L'excitation des muscles lisses persiste après la mort parce que la cause de la contraction demeure; d'ailleurs, l'excitation du sympathique cervical continue, après la mort, de provoquer l'exophtalmie (expérience de SCHIFF rapportée par BROWN-SEQUARD).
- La capsule de TENON présente le caractère particulier d'être une organisation fibro-musculaire, capable par conséquent de fixer elle-même sa contraction musculaire par son tissu fibreux.
- Il semble enfin que la curieuse déformation du globe observée sur les coupes congelées — déformation qui persiste après la mort — suffise également à expliquer pareille persistance.

Infiniment plus gênant serait l'argument opposé par SATTLER : l'instillation de collyres tels que la Cocaïne, qui, agissant sur les fibres palpébrales de Müller, en amène la rétraction, devrait également agir sur le Muscle de Landström et produire l'exophtalmie. Or il n'en serait rien. On peut répondre à cela par les expériences de M. CANTONNET en ce qui concerne la Mydriase (cf. page 47). Nous ne nous dissimulons pas ce que la réponse a de fragile.

Il n'en reste pas moins que l'expérimentation a maintenant définitivement établi l'existence d'un appareil musculaire lisse hier encore mal connu, régissant la protrusion du globe.

Quatre points du moins sont certains :

- 1° Ce muscle lisse fait corps avec ce que l'on a décrit clas-



*Levier de CHAS. E. BRUNTON
pour enregistrer les mouvements du globe.*

(Le petit bras A du levier repose sur la cornée. Il peut être allongé en le faisant coulisser de la partie creuse B. La masse mobile C sert de contre-poids aux mouvements de F sur E. La pointe G inscrit sur le tambour H).

siquement sous le nom de Capsule de Tenon. CODE et ESSEX, au récent Congrès de l'American Physiological Society 1935) ont pu montrer histologiquement des fibres lisses dans ce « Fascia Bulbi »; un fragment isolé de Capsule de Tenon se contracte *in vitro* sous l'influence de l'adrénaline.

- 2° Ce muscle comprend des fibres lisses antérieures oculopalpébrales et des fibres postérieures, les unes transversales, les autres longitudinales.
- 3° Ce muscle, nous l'avons vu, fonctionne encore après section de tous les muscles striés moteurs du globe. M. SOULIE a en effet montré qu'en libérant sur une partie de ses insertions la portion antérieure de la Capsule de Tenon, lorsque l'injection de sympathomimétiques provoque l'exophtalmie, cette portion de capsule se rétractait dans la profondeur.
- 4° Cet appareil musculaire lisse enfin fonctionne également après énucléation du globe. M. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs habituels l'ont vu se contracter fortement après injection d'éphédrine. Le film cinématographique de M. COMMANDON montre des variations considérables de l'exophtalmie dans un temps de l'ordre de la minute. Nous donnons en outre le schéma de l'appareil avec lequel Chas. E. BRUNTON recueillit les tracés de semblables exophtalmies. M. RADEMAKER racontait récemment à M. JUSTIN-BESANÇON avoir remplacé, pour se convaincre, le globe énucléé d'un animal, par une bille — puis injecté de l'éphédrine. Il y eut protrusion du corps étranger.

TOUT CECI ADMIS, COMMENT DONC L'EXOPHTALMIE PEUT-ELLE SE PRODUIRE? La contracture musculaire est-elle suffisante pour aboutir par simple redressement de sa concavité et projection du globe en avant, à ces véritables subluxations du globe? Ou bien faut-il, comme un certain temps M. BAILLIART, admettre une action musculaire double : rétrécissant faiblement la cavité orbitaire et comprimant l'importante anastomose de la Veine Faciale Profonde et de l'Ophthalmique Infé-

rière qui traverse la fente sphéno-maxillaire, — et par conséquent les faisceaux inférieurs du treillage musculaire lisse? Nous l'ignorons.

Il n'en reste pas moins que la contraction, isolée ou non, plus ou moins forte, plus ou moins permanente, de la musculature lisse, explique parfaitement, non seulement l'exophtalmie Basedowienne avec ses degrés plus ou moins élevés, la brusquerie de son apparition, ses variations sous l'influence des émotions et des épisodes génitaux, sa réductibilité, — mais aussi un certain nombre de signes associés.

Nous avons dit que la saillie oculaire est axile (« axiale » préférerait M. BAILLIART), avec parfois, légère tendance au strabisme externe. Rien de surprenant à cela puisque le muscle est disposé régulièrement autour de l'équateur du globe, les faisceaux internes étant pourtant les plus puissants. L'immobilisation de l'œil par le Muscle de Landström explique de même la fixité du regard. De même le défaut de convergence (Möbius) est-il facilement compris grâce à ce mécanisme. Il n'est pas jusqu'aux signes de de Graëfe et de Stellwag auxquels LEGRAS de VAUBERCEY ne trouve semblable explication. La Diplopie enfin, dont la brusquerie d'apparition coïncide avec une rapidité extrême dans l'installation d'exorbitis importantes, dont la régression est fréquemment parallèle à la rétrocession de celle-ci, peut également s'expliquer par ce mécanisme, soit qu'il s'agisse d'une inégalité de contraction de la musculature lisse du fascia bulbi, susceptible d'apporter une gêne élective au fonctionnement d'un muscle du globe, soit d'une disposition anatomique particulière à ces sujets et qui aboutirait au même résultat.

C'est donc au mécanisme musculaire que nous nous rallierons. Celui-ci étant admis, c'est sur sa pathogénie que nous allons maintenant nous appesantir, chapitre complexe s'il en fût, maquis touffu et semé de traquenards, où nous ne nous serions jamais aventuré si nous n'avions été largement assuré de l'aide directe et indirecte de notre maître, M. PIERRE SOULIE, et de M. le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON que nous allons suivre pas à pas.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Le précédent chapitre a tendu à montrer que l'Exophtalmie Basedowienne semble bien due à la contraction du Fascia Bulbi, c'est-à-dire des fibres lisses annexées à la Capsule de Tenon.

Reste à savoir la raison suffisante de pareille contraction.

Le Fascia Bulbi est composé de fibres lisses, c'est-à-dire de fibres se contractant indépendamment de la volonté. Comme tous les muscles lisses de l'organisme, il est donc innervé par le Sympathique.

Ceci étant admis et difficilement réfutable, pourquoi y a-t-il phénomène sympathomimétique au niveau des muscles lisses de l'orbite? Qui, du facteur hyperthyroïdien ou du facteur neuro-végétatif, agit sur le sympathique oculo-moteur; ou du moins, quelle est la part de l'un et de l'autre? Comment, par quel acheminement?

C'est à ces diverses questions que nous allons essayer de répondre, suivant le raisonnement en trois étapes des auteurs qui se sont particulièrement attachés à ce problème des plus complexes, MM. les professeurs MARCEL LABBE et VILLARET, M. le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON, M. PIERRE SOULIE, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et Mlle DENYSE KOHLER.

I. — Recherches Cliniques :

a) Quel est en premier LA PARTICIPATION DE L'HY-

PERTHYROIDIE dans le déterminisme de l'Exophtalmie Basedowienne?

1° Sans doute a-t-elle un rôle favorisant de premier ordre :

- L'argument de fréquence est des plus frappants puisqu'il a fallu attendre l'appoint du Métabolisme Basal et les travaux récents de M. le professeur MARCEL LABBE et de son école pour dissocier, du Goitre Exophtalmique, les Exophtalmies de type Basedowien sans Hyperthyroïdie, — notion encore bien loin d'être connue de tous à l'heure actuelle. (Combien de cas, en effet, étiquetés en clientèle, « Goitre Exophtalmique », ne sont que des Para-Basedow!...)
- L'argument thérapeutique n'est pas moins fort puisque avec une fréquence qui varie de 30 à 60 % selon les statistiques, le traitement dirigé contre la seule viciation thyroïdienne, — quelle qu'elle soit — déterminera la régression plus ou moins rapide de l'exophtalmie.
- Nous verrons plus loin que les extraits thyroïdiens peuvent, de façon exceptionnelle il est vrai, déterminer des exorbitis. Citons à ce propos l'observation si curieuse de M. RIST qui vit une exophtalmie indubitable succéder à une exploration endoscopique au cours de laquelle cette sorte de « massage du corps thyroïde » avait sans doute expulsé des sucres contenus dans la glande.

2° Mais quelle que soit l'importance de l'hyperthyroïdie dans la production de l'exorbitie, l'exagération de la sécrétion thyroïdienne n'est ni nécessaire, ni suffisante, pour expliquer la protrusion des globes oculaires :

- elle n'est pas nécessaire car, sans insister sur les autres causes d'exophtalmie de type Basedowien, nous nous sommes déjà suffisamment appesantis sur les Syndromes para-Basedowiens pour n'avoir pas à y revenir. Il n'est plus ici question d'étiage neuro-végétatif; la mesure du Métabolisme de Base, compte tenu de sa relative imperfection, prouve à l'évidence l'absence de toute hyperthyroïdie, — et pourtant les signes oculaires sont absolument les mêmes que dans le

Goitre Exophtalmique le plus gravement évolutif... « Les mêmes » ou plus ou moins intenses car nullement en rapport avec le degré de l'hyperthyroïdie et partant, le chiffre du Métabolisme Basal.

Une seconde preuve en est apportée par les exophtalmies résiduelles après cure efficace de l'hyperthyroïdie, — exophtalmies nettes, facilement mesurables, et non point simple éclat du regard. Nous y reviendrons ultérieurement mais, ainsi que l'écrit M. JUSTIN-BESANÇON, « qui n'a observé de ces malades à qui le chirurgien a enlevé leur goitre ou qui ont subi un traitement correct et suffisant par les rayons X ? Ils ne présentent plus, depuis des mois, ni amaigrissement, ni tachycardie, ni hypermétabolisme ; certains peuvent même confiner au Myxoedème ; et pourtant leur exophtalmie persiste. Dès lors, cette exorbitie résiduelle va demeurer comme un symptôme isolé, extraordinairement tenace, pendant des années. Nous avons suivi, poursuit-il, des malades qui gardaient un exophtalmie énorme, 10 à 15 ans après la disparition de leur hyperthyroïdie. Bien plus, cette exorbitie isolée peut présenter des poussées intenses en dehors de toute reprise de l'hyperthyroïdie, sans tachycardie, sans amaigrissement, sans augmentation métabolique.

Une de nos malades, dit-il, était venue solliciter auprès de Mme SCHIFF-WERTHEIMER, une blépharorrhaphie, près de dix ans après un traitement radiothérapique qui avait fait disparaître tous les autres signes de la série Basedowienne. Le soir même de la réunion des paupières, sous l'influence d'une émotion, il se produisit une poussée d'exorbitis qui fit sauter les points de suture.

Ces exophtalmies résiduelles s'allient à tous les signes oculaires habituels de la maladie de Basedow. Tout comme dans celle-ci, elles ne s'accompagnent pas de mydriase, même lorsqu'il s'agit d'exophtalmie résiduelle unilatérale ».

— L'Hyperthyroïdie est si peu suffisante enfin à produire l'exophtalmie, que les obèses (des femmes le plus souvent, et par coquetterie) ayant absorbé des doses exagérées d'extrait thyroïdien ou de thyroxine, souffrent de palpitations, de diarrhée, de malaises divers, en même temps que

l'amaigrissement tant désiré se dessine et les fait pardonner; le pouls s'accélère dangereusement, le Métabolisme s'élève, mais l'exophtalmie n'apparaît pas. On sait d'autre part que la thyroxine synthétique administrée à fortes doses (telles par exemple celles mises en œuvre en Allemagne pour réveiller rapidement les malades anesthésiés par l'Avertine), et en une seule fois, ne donne jamais d'exophtalmie.

Quelques observations, il est vrai (NOTTHAFT, BECIÈRE, LEOPOLD LEVI, MORHEAD, TROCME, HONNINCKE, MARANON, JEANNENEY), rapportent des cas où un certain degré d'exophtalmie serait apparu après hyperthyroïdisation exagérée. Ces exceptions confirment la règle et ne font qu'appuyer le rôle favorisant de l'hyperthyroïdie; on peut même supposer qu'il s'agit là de sujets prédisposés par une de ces si fréquentes perturbations neuro-végétatives, et qui réalisent sur eux-mêmes une Maladie de Basedow expérimentale.

L'étiage neurovégétatif en effet, ainsi que le faisait récemment ressortir le professeur JULES BAUER (de Vienne), joue un rôle considérable dans le déterminisme des symptômes oculaires; des plus variables, il explique notamment la possibilité d'hyperthyroïdie sans signes oculaires. — cette conception classique de L'ADENOME THYROTOXIQUE, nouvel argument à notre thèse. — et que nous n'avons point voulu traiter à part. Depuis l'étude que lui a consacrée M. GILBERT-DREYFUS, il nous semble en effet pouvoir le considérer simplement comme résultant d'un seuil élevé du système sympathique vis-à-vis de l'action hormonale; élévation telle que l'hyperthyroïdie ne l'affecte pas alors qu'elle excite le centre cérébral du Métabolisme. « Ni théoriquement, ni pratiquement, l'adénome toxique ne mérite d'être individualisé. La thèse dualiste ne résiste pas à l'analyse critique des faits. L'hyperthyroïdie est une. » (M. GILBERT-DREYFUS.)

b) Le facteur tyrotoxique n'ayant en somme qu'un rôle adjuvant, il faut donc reconnaître la PREPONDERANCE DU FACTEUR NERVEUX, et ceci n'est pas pour nous étonner.

1° A la suite des expériences de POURFOUR DU PETIT, de BIFFI, de CLAUDE-BERNARD et de VULPIAN sur les signes fournis par la section ou l'excitation du sympathique, il semblait logique de penser pouvoir attribuer à une EXCITATION IMMEDIATE DU SYMPATHIQUE CERVICAL, les signes oculaires observés au cours de la Maladie de Basedow.

Du point de vue purement anatomique les relations entre le sympathique et la glande sont indéniables. Celle-ci reçoit en effet deux sortes de filets nerveux : les uns viennent de l'anse de l'Hypoglosse et du Récurent (qui n'est pas sans rapports avec le Sympathique). Les autres sont purement sympathiques : le pôle supérieur des lobes latéraux reçoit un véritable Plexus laryngo-sympathique formé par des filets du Ganglion Cervical Supérieur et du Nerf Laryngé externe; leur face postérieure entre en rapport, en dehors de la gaine viscérale, avec les Nerfs Cardiaques Supérieurs du X; elle a surtout pour rapport indirect (par l'intermédiaire du paquet carotidien), le cordon Sympathique Cervical lui-même avec son inconstant ganglion moyen (« ganglion thyroïdien » de Haller) qui, situé au contact même de l'Artère Thyroïdienne Inférieure, peut l'entourer, sa portion la plus importante restant en arrière d'elle (anse de DROBNICK). Il lui décoche en outre un rameau « thyroïdien » (HERBET) qui accompagne l'artère dans le corps même de la glande, et un rameau anastomotique avec le Récurent droit.

Rien ne s'oppose donc à admettre l'existence d'une grande voie nerveuse à relais thyroïdiens, cervicaux et oculaires, Voie qui pourrait être excitée par un lobe adénomateux particulièrement développé, ou lésée par un processus toxique.

En faveur de la seconde hypothèse et à titre documentaire, voici le compte-rendu d'une autopsie rapportée par TROUSSEAU dans une de ses Cliniques de l'Hôtel-Dieu : « Non seulement, dit-il, le ganglion cervical inférieur du côté droit est notablement plus gros qu'il n'est habituellement, mais encore il est beaucoup plus rouge; des vaisseaux nombreux rampent à sa surface et dans son intérieur (grossissement de 50 diamètres). Au microscope on trouve de nombreux vaisseaux dans l'intérieur du parenchyme, un abondant feutrage de tissu conjonctif au

milieu des fibres duquel se voient des noyaux et des cellules fusiformes. Il y a de nombreux globules de graisse; les cellules ganglionnaires sont très rares, petites, mûriformes; quelques-unes sont réduites à de simples granulations; les tubes nerveux sont peu nombreux... Une pareille lésion de structure devait nécessairement porter atteinte aux fonctions de l'organe et produire quelque chose d'analogue à ce qu'entraîne l'ablation du ganglion, c'est-à-dire des hyperhémies avec toutes leurs conséquences. En résumé, cette autopsie nous autorise à croire que les troubles fonctionnels si nombreux de la Maladie de Graves dérivent, soit d'un état congestionnel passager du Grand Sympathique, soit même d'une lésion de structure permanente du système nerveux ganglionnaire; congestion ou lésion qui deviennent la cause de congestions fugitives ou de lésions irréparables dans les divers organes, lesquels peuvent s'hypertrophier ou s'atrophier ».

Mais, aux divers auteurs qui, depuis TROUSSEAU, ont retrouvé des lésions sympathiques manifestes (en général par Tuberculose de voisinage) on pourrait opposer les constatations de SOUQUES, de SERGENT, de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et X. CONTIADES qui, dans les mêmes conditions, ont observé beaucoup plus souvent des Mydriases unilatérales sans exophtalmie, que des exophtalmies, et il semble bien que l'excitation du sympathique cervical provoque plus fréquemment la dilatation pupillaire que la protrusion du globe.

Quant à l'excitation par un lobe thyroïdien particulièrement développé ou même par une portion de glande particulièrement hyperplasiée, on en a voulu pour preuve les assez nombreux exemples d'exophtalmie unilatérale coïncidant avec un goitre à prédominance homolatérale, la diminution homolatérale de l'exophtalmie après hémithyroïdectomie, les résultats heureux de la section du sympathique cervical dans le traitement des exophtalmies résiduelles.

On a vu plus haut ce qu'il fallait, à notre sens, penser des statistiques d'homolatéralité du goitre et de l'exophtalmie. L'inverse peut se voir. Comment expliquer d'autre part que l'excitation unilatérale du sympathique cervical puisse provoquer une exorbitis bilatérale, ainsi qu'il est relaté dans l'observation de

CLERET ? MOORHEAD enfin, cite le cas d'une Myxoedémateuse qui avait une atrophie complète du corps thyroïde et chez laquelle il vit néanmoins une exophtalmie unilatérale se développer au cours de l'administration d'extrait thyroïdien.

En ce qui concerne les cas de diminution homolatérale de l'exophtalmie après hémithyroïdectomie, la réalité n'en est pas douteuse. Nous n'en avons néanmoins trouvé qu'un exemple, une observation citée par BENDERITTER dans sa thèse; malheureusement, après avoir été frappé par la disparition, dès le 4^e jour, de l'exophtalmie du côté opéré (droit), alors qu'elle persiste à gauche, il doit loyalement corriger et ajouter : « Dans les jours suivants, cette différence tend un peu à s'atténuer. » On sait d'ailleurs qu'il existe des exophtalmies unilatérales résiduelles (sans mydriase) après thyroïdectomies totales, ou sub-totales et bilatérales; — des exophtalmies résiduelles hétérolatérales enfin après hémithyroïdectomie. (JUSTIN-BESANÇON.)

Quant à l'argument des opérations sympathicolytiques, nous verrons que, depuis JABOULAY, JONNESCO, etc... « ces interventions ont donné des résultats médiocres à côté de régressions certaines, sans qu'on puisse comprendre pourquoi, à la suite de ces interventions, on n'observe pas régulièrement, non seulement une diminution de l'exophtalmie, mais même une enophtalmie : la section du Sympathique Cervical ne donnerait-elle pas toujours un syndrome de POURFOUR-DUPETIT, dit encore Syndrome Paralytique de CLAUDE-BERNARD et HORNER ? » (JUSTIN-BESANÇON.)

C'est qu'en effet il faut, avant d'épiloguer sur pareille pathogénie, se référer aux résultats depuis longtemps acquis.

Or que nous apprend l'expérimentation classique?

Lorsqu'on excite le bout périphérique du Sympathique Cervical, on détermine toujours une Exophtalmo-Mydriase avec :

- saillie du globe oculaire ;
- écartement de la fente palpébrale;
- dilatation pupillaire;
- aplatissement du cristallin (d'où diminution de l'acuité visuelle);
- augmentation de la tension oculaire;

— vaso-constriction des vaisseaux conjonctivaux et iriens;

Et la clinique, chez pareils malades, que vous montre-t-elle?

- Dans la majorité des cas de Goitre Exophtalmique complet, dans de nombreux Syndromes para-Basedowiens avec exophtalmie, on voit coexister Exophtalmie et Myosis, ou du moins état normal de la pupille.
- Il n'y a de plus : ni augmentation du tonus du globe, ni œdème orbito-palpébral, ni vaso-dilatation des vaisseaux rétinien.

L'exophtalmie due à une excitation directe du Sympathique Cervical, cette Exophtalmo-Mydriase est donc très différente de la complexe exophtalmie que nous avons en vue. Sans doute peut-elle répondre à certains cas très rares d'exophtalmie survenant à l'occasion d'un goitre simple, volumineux ou calcifié; mais ce n'est plus une Exophtalmie Basedowienne; elle n'en a ni les caractères, ni les origines.

Bien des auteurs, il est vrai, qui admettaient pareille explication de l'exorbitis des Basedowiens, ont cru pouvoir trouver la raison de cette dissociation entre l'exophtalmie et la mydriase :

- soit dans l'hyperhémie de la rétine : celle-ci plus sensible à la lumière, maintiendrait le Myosis;
- soit dans l'hypervascularisation de l'iris qui, plus étalé, rétrécirait d'autant la pupille.

Ce sont là suppositions ne résistant pas à l'examen des faits. Le plus qu'on puisse avancer, c'est que la rétine normale du Basedowien, et la troisième paire intacte puissent rectifier la tendance à la Mydriase.

Un dernier argument emporte l'édifice déjà bien fragile : Quelle hypothèse envisager lorsqu'il n'y a ni tuméfaction, ni même (autant qu'on en puisse être assuré) viciation thyroïdienne? Comment expliquer les exophtalmies des para-Basedow?

2° On en vint donc à se demander s'il ne s'agirait pas d'une EXCITATION GENERALE DE L'ORTHO-SYMPATHIQUE : « Il est bien difficile de comprendre que, si l'exophtalmie des syndromes Basedowiens relève d'une excitation générale de l'ortho-sympathique, on puisse observer assez fréquemment en

clinique, des exophtalmies unilatérales au cours de la Maladie de Basedow... D'ailleurs, la pratique du test à l'atropine employé par DANIELOPOLU, par MARCEL LABBE et leurs collaborateurs, semble montrer que, chez les Basedowiens, il existe, non pas de l'hypertonie isolée de l'ortho-sympathique, mais de l'amphotonie... En somme, l'excitation locale ou générale de l'ortho-sympathique paraît nettement insuffisante à expliquer la pathogénie des exophtalmies de type Basedowien. » (MARCEL LABBE, MAURICE VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE.)

3° De ces éliminations, une chose se dégage à peu près certaine, c'est qu'il s'agit d'une exophtalmie de pathogénie complexe, puisque se produisant

- sans mydriase;
- avec ou sans hyperthyroïdie;
- avec ou sans sympathicotonie.

On peut donc penser que l'appareil érecteur du globe possède son autonomie relative, qu'il est régi par des processus physiologiques spéciaux et indépendants, syndrome sympathomimétique, certes, mais non pas excitation grossière du Sympathique Cervical.

II. — Expérimentation pharmacodynamique :

Seules, les techniques pharmacodynamiques à qui l'on doit la progression de ces dernières années dans la connaissance des réactions particulières des différents appareils aux excitations sympathiques, pouvaient permettre de résoudre le problème ainsi posé par la clinique.

A) Sans doute bien des auteurs avaient-ils, par ces mêmes méthodes, tenté de réaliser une exophtalmie de type Basedowien :

- L'adrénaline (LEWANDOWSKY), l'éphédrine (GUENSBURG), la B-tétrahydronaphtylamine (ELLIOT), le Sulfate d'Oxyquinoline (HR. MILLER et H. TAUB) n'avaient pro-

voqué que des exophtalmo-mydriases.

- Les exorbitis déclenchés par la paraphénylène-diamine par exemple (GRUNERT, BIRCH-HIRSCHFELD, TROELL) se différenciaient toujours, et de l'aveu même de leurs auteurs, de l'exophtalmie Basedowienne, par leur coïncidence avec une augmentation du tonus du globe et un certain degré d'œdème orbito-palpebral.

Les premières expériences qui parvinrent à reproduire l'exophtalmie avec tous ses caractères Basedowiens sont dues à MM. MARCEL LABBE, JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE qui essayèrent de réaliser sur le chien endormi à la Chloralose (0,10 par kilo d'animal) un état d'amphotonie et d'hyperthyroxinémie (état de Basedow-type). Ils choisirent pour cela :

- un sympathomimétique : l'Ephédrine (qui est également Mydriatique) ;
- un vagomimétique : la Pilocarpine (qui est également Myotique) ;
- la Thyroxine synthétique enfin.

Le résultat fut, en quelques minutes, une véritable énucléation de l'œil. La pupille fut d'abord en myosis, puis de diamètre normal. Il n'y eut pas de modification notable de la tension oculaire au tonomètre (entre 22 et 25).

Une exophtalmie Basedowienne expérimentale était réalisée.

Restait à préciser le rôle des différents facteurs déclenchants.

1° L'expérimentation soutenue de MM. JUSTIN-BESANÇON, de Mlle D. KOHLER, de M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER et de notre maître M. PIERRE SOULIE révéla *l'individualité physiologique complète des terminaisons Sympathiques motrices des fibres lisses gouvernant l'exophtalmie, en mettant en relief leur affinité élective à certains poisons sympathomimétiques et à certains d'entre eux seulement.*

Nous rappellerons avec ces auteurs « qu'on groupe sous le nom générique de « Sympathomimétiques » les drogues, en particulier les Amines, qui, dans l'ensemble, produisent des phéno-

mènes d'excitation de l'orthosympathique. On sait néanmoins qu'il n'en est pas deux qui agissent de façon absolument identique sur tous les appareils innervés par le Sympathique. Selon qu'elles excitent de façon prépondérante les éléments moteurs ou inhibiteurs (BARGER et DALE), le Vague ou le Sympathique (KREITMAIR), les fibres nerveuses ou le muscle lisse (NAGEL, NAKAMURA, etc.), selon que leur action est ou non modifiée par la Cocaïne (TAINTER), l'Ergotamine, l'Yohimbine ou la Spartéine (RAYMOND-HAMET), selon qu'elles agissent plus ou moins sur les terminaisons du Sympathique ou les ganglions du système nerveux végétatif (RAYMOND-HAMET), ces drogues produisent des effets très inégaux.

Il est, en tout cas, une propriété commune à toutes, et celle-ci est mesurable avec précision : c'est leur action sur la pression artérielle, toutes ces amines étant hypertensives. Nous avons donc tenté d'apprécier, par rapport à l'effet de ces sympathomimétiques sur la pression artérielle, leur pouvoir de protrusion du globe oculaire.

Cette recherche a été des plus instructives. Nous avons pu tout de suite remarquer que des doses infimes de substances du groupe Adrénaline, Adrénalone, etc., qui produisent déjà des effets vaso-constricteurs puissants, ne déterminent qu'une faible exophtalmie. Il en est ainsi même si l'on prolonge longtemps l'administration de ces drogues hypertensives; par exemple si l'on perfuse pendant une demi-heure dans les veines d'un animal, 250 cc d'une solution d'adrénaline à 1 p. 50.000. Par contre d'autres sympathomimétiques dépourvus des deux groupements phénoliques de l'adrénaline, tels l'Ephédrine (ou l'Ephédron), à des doses qui produisent un effet vasculaire égal ou même moindre, déterminent déjà une exophtalmie très nette. C'est la raison pour laquelle la plupart des expériences furent exécutées à l'Ephédrine, après qu'eut été montré (comme nous le rapportons plus haut) qu'on pouvait en tous points dissocier Exophtalmie et Hypertension Artérielle.

A ces corps, on pourrait ajouter la Tyramine, la Phényléthylamine, la Paraméthylphényléthylamine qui se rangent entre les deux groupes précédents dans leurs effets respectifs sur la tension artérielle et la protrusion du globe oculaire.

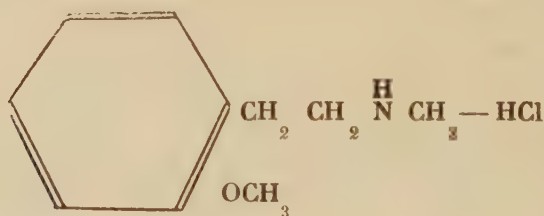
On doit surtout y ajouter plusieurs séries de corps, tels

- le strictoforme;
- l'hordénine;

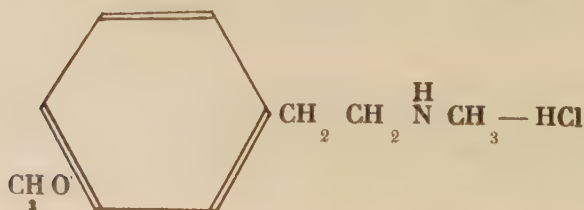
qui, voisins de l'Ephédrine, se sont montrés à MM. JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE, considérablement exophtalmiants.

Il en est de même certains dérivés de la B-phenyl-ethyl-méthylamine récemment étudiés par Axel M. HJORT, dont la chaîne latérale Ethylméthylamine est constante, le nombre et la position de leur autre chaîne variant seul.

Alors que, parmi ceux-ci, la 2-métoxy-phenyl-ethyl-méthylamine HCl qui répond à la formule



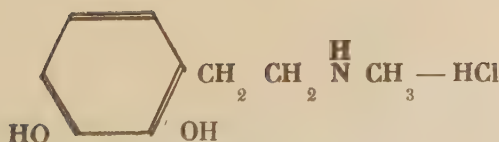
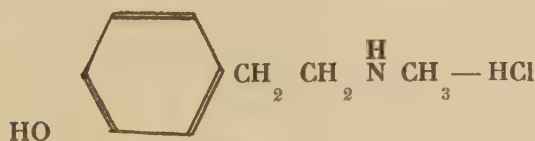
n'est pas exophtalmiante, la 3-métoxy-phenyl-ethyl-méthylamine HCl qui est représentée par la formule

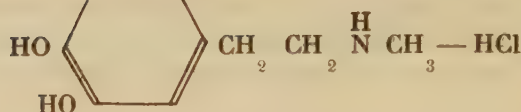
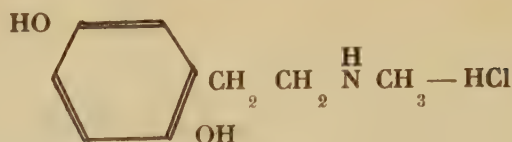


produit à grosses doses une exophthalmie modérée.

- La 3-Hydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl.
- La 4-Hydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl.
- La 2-3-Dihydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl.
- La 2-5-Dihydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl.
- La 3-4-Dihydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl.
- La 1-3-4-B-Trihydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl.

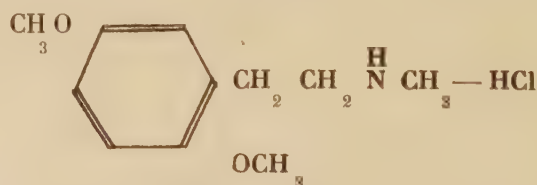
qui répondent respectivement aux formules suivantes





sont très fortement exophtalmiantes,

— et qu'enfin la 2-5-Dimethoxy-phenyl-ethyl-methyl-amine HCl dont la formule est



présente l'intérêt, tout en étant hautement exophtalmiante, d'être très peu hypertensive sans renfermer de groupe cathécol, alors que son homologue le 2-3-Dihydroxy-phenyl-ethyl-methyl-amine

HCl, qui le contient et qui est également exophtalmiant, n'est pas sympathicotonique.

Il faut joindre, à ces divers corps, une série récemment étudiée par Mlles JEANNE LEVY et DENYSE KOHLER avec M. JUSTIN-BESANÇON : amino-ethers-oxydes qui, sans provoquer la rétrocession de l'exophtalmie éphédrinique, déterminent la disparition de la mydriase provoquée par cet alcaloïde, permettant ainsi de réaliser encore une exophtalmie de type Basedowien.

Ce sont des amino-ethers-oxydes dans lesquels l'oxygène se trouve placé entre deux chaînes linéaires courtes $R-CH^2-O-CH^2-N=$; le radical R étant soit un CH^3 , soit un noyau benzylé. Parmi ces substances, citons :

- l'ethoxy-1-diméthylamino-2-ethane;
- l'ethoxy-1-diéthylamino-2-ethane;
- la Benzyloxy-1-diméthylamino-2-ethane;
- la Benzyloxy-1-diéthylamino-2-ethane;
- la Benzyloxy-1-ethanolamino-2-ethane.

Ajoutons par ailleurs que l'étude approfondie de ces phénomènes les a montrés à Mlles JEANNE LEVY et DENYSE KOHLER, ainsi qu'à M. JUSTIN-BESANÇON, fortement influencés par un certain nombre de facteurs, et notamment par les variations du pH et de la Réserve alcaline. Confirmant ainsi les résultats de MM. TIFFENEAU et BROUN, l'expérimentation sur le chien leur a montré que l'acidose diminue la production de l'exophtalmie expérimentale éphédrinique, alors que, par contre, elle favorise la rétrocession de cette exophtalmie, rétrocession réalisée, comme nous le verrons, par les sympatholytiques naturels ou synthétiques. L'alcalose, au rebours, favorise considérablement l'exophtalmie éphédrinique et empêche la rétrocession sympatholytique chez le chien exophtalme.

Ainsi était prouvé que certaines drogues déterminent plus facilement que d'autres la saillie du globe oculaire. *On peut donc dissocier l'exophtalmie des autres phénomènes déclenchés par l'excitation générale du Sympathique.*

Cette première constatation faite, restait à se demander si l'exophtalmie ainsi provoquée par les Sympathomimétiques suivait la loi du « tout ou rien » ou si au contraire une exophtalmie plus marquée s'installait après injection de doses plus élevées. C'est ce dernier point (nécessaire à la suite de l'expérimentation) que l'expérience montra constant.

2° Le second terme à démontrer est *l'indépendance de l'appareil de protrusion du globe vis-à-vis de l'appareil pupillaire*.

Nous avons relaté l'expérience liminale de MM. MARCEL LABBE, JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE. Leurs recherches successives ont permis de faire les constatations suivantes :

- l'administration intra-veineuse préalable d'un Myotique à doses capables de produire un myosis intense n'empêche pas l'exorbitis déclenché par les sympathomimétiques (Ephédrine, par exemple) ;
- si l'ordre d'injection est inversé, les effets des sympathomimétiques diffèrent suivant leur constitution chimique :

L'exophtalmie, l'hypertension et la mydriase déclenchées par la Tyramine, régressent toutes trois sous l'influence d'une dose déterminée de Pilocarpine.

Par contre, l'exophtalmie déclenchée par la Phénylethylamine disparaît plus lentement dans ces conditions; celle, d'ailleurs modérée, provoquée par l'Hordénine, ne régresse que très incomplètement; celle enfin provoquée par l'Ephédrine, l'Ephédron et B-tetrahydronaphtylamine, ne régresse pas ou augmente (toutes questions de doses de myotiques étant d'ailleurs réservées).

Les substances du groupe de l'Adrénaline enfin doivent être mises à part. Lorsqu'on n'en a injecté qu'une faible dose, déterminant une exophtalmie très légère, la pilocarpine produit la régression de celle-ci. Mais si l'animal a reçu une très forte dose d'adrénaline (1mmgr. par kilo), provoquant une exophtalmie considérable, celle-ci augmente sous l'influence des doses des trois poisons myotiques que nous avons employés. (JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE.)

Sans insister davantage sur le détail de ces expériences, concluons en disant qu'elles apportèrent à leurs auteurs une notion nouvelle quant à l'exophtalmie de type Basedowien : à savoir qu'on peut réaliser expérimentalement une exophtalmie considérable s'accompagnant de myosis, en administrant successivement des drogues sympathomimétiques et des poisons myotiques. C'était donc une nouvelle démonstration de ce que la protrusion du globe oculaire liée à l'excitation générale du sympathique, peut être expérimentalement dissociée de la mydriase.

3° C'était en outre permettre à la fois de s'assurer qu'un Œil Basedowien avait bien été réalisé, et d'en étudier les CARACTERES OPHTALMOLOGIQUES, puisqu'on pouvait conclure de l'animal à l'homme Basedowien.

M. JUSTIN-BESANÇON, Mlle D. KOHLER, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et M. PIERRE SOULIE firent les constatations suivantes que nous reproduisons intégralement :

1. — *Persistance de l'exophtalmie après la mort* : Tout comme chez les Basedowiens, l'exophtalmie déclenchée par ces procédés expérimentaux persiste sur les animaux après la mort. Cette particularité a permis d'effectuer des recherches anatomiques sur des pièces aussitôt congelées.

2. — *Inégalité dans la Protrusion* : Dans quelques rares expériences, la protrusion d'un œil s'est effectuée beaucoup plus rapidement que celle du côté opposé. Dans un seul de ces cas, cette protrusion plus marquée s'est accompagnée d'une élévation unilatérale de la pression intra-oculaire.

3. — *Tendance à la divergence des globes oculaires* : L'exophtalmie de type Basedowien réalisée dans ces expériences s'accompagne toujours d'une certaine tendance à la divergence des globes oculaires. Les auteurs ont pu le remarquer aussi bien sur l'animal endormi que sur le chien non-anesthésié. Cette donnée expérimentale est intéressante à rapprocher du signe de Möbius observé chez les Basedowiens.

4. — *Rétraction de la membrane nyctitante* : Dans toutes ces expériences, le premier temps de l'exophtalmie a été régulièrement marqué par la rétraction de la membrane nyctitante,

confirmant les données déjà anciennes de LANGLEY, concernant l'influence de la Pilocarpine sur ce phénomène.

5. — *Absence d'Hypertension intra-oculaire* : Les mensurations de la tension oculaire avaient, dans ces recherches, une double importance. Elles permettaient de juger de l'état du réseau vasculaire choroïdien dont les modifications ne sont pas sans troubler dans un sens ou dans l'autre la tension oculaire (BAILLIART et MAGITOT) ; elles pouvaient également, dans une certaine mesure, rendre compte de l'état du Sympathique local. D'une façon très nette, les auteurs ont pu obtenir des Exophtalmies de type Basedowien sans élévation de la pression intra-oculaire. Il n'existe aucun rapport de temps et de cause entre l'exophtalmie et l'élévation de la tension oculaire. Cette absence d'hyertonie du globe constitue un argument de plus contre la théorie qui rattache l'exophtalmie à des phénomènes de transsudation.

6. — *Absence de modifications des vaisseaux réiniens* : Les vaisseaux réiniens ne subissent pas de modifications en rapport avec l'exophtalmie. Si, au cours de ces expériences, on a pu, sur 4 chiens, noter une dilatation légère des artères, celle-ci a toujours été en rapport avec une augmentation brusque de la pression artérielle, devant de beaucoup les premières manifestations de l'exophtalmie, c'est-à-dire la rétraction de la membrane nyctitante. Il n'a pas été observé non plus de modifications de la circulation irienne; du moins, de changement susceptible d'être constaté à l'examen direct.

7. — *Absence d'œdème et de congestion retro-bulbaire* : Il est évident que la question d'une protrusion du globe liée à la stase veineuse dans les vaisseaux du cou ne se pose pas dans ces expériences. Sur les coupes transversales de tête congelée pratiquées chez des chiens rendus exophtalmiques, il n'a été observé ni œdème, ni dilatation veineuse retro-bulbaire, ni, bien entendu, aucune augmentation du tissu adipeux.

8. — La production d'exophtalmie de type Basedowien, suivant la technique ainsi mise au point, *peut*, ainsi qu'on l'a déjà vu, *être obtenue sur un globe libéré de ses attaches musculaires*, après trépanation orbitaire, section des paupières et

de la membrane conjonctive qui complète le squelette osseux de l'orbite. Nous n'y reviendrons pas.

9. — *Elargissement transversal du globe oculaire* : Non seulement, dans ces expériences, les auteurs observèrent l'élargissement constant de la fente palpébrale, mais l'étude des coupes congelées leur révéla que cet élargissement porte sur le globe oculaire lui-même. Cette modification de la forme du globe dans le sens transversal est extrêmement frappante sur toutes les coupes et leur permit de proposer une nouvelle interprétation physiologique du signe de Stellwag.

4° DU POINT DE VUE GENERAL ENFIN, ces expériences permirent d'établir l'indépendance totale de l'exophtalmie ainsi composée, vis-à-vis de toutes les manifestations neuro-végétatives possibles, en particulier des phénomènes dits d'excitation para-sympathique tels que bradycardie, salivation, etc.

5° QUELLE CONCLUSION DOIT-ON TIRER DE CETTE EXPERIMENTATION? Laissons ici la parole à M. le professeur JUSTIN-BESANÇON lui-même : « C'est que l'expérimentation, après avoir ruiné la théorie de l'Exophtalmie Basedowienne basée sur l'excitation du Sympathique cervical, fait également place nette des théories trop simples qui veulent englober l'Exophtalmie dans l'excitation générale du Sympathique. Certes, nous ne voyons aucun inconvénient à ce qu'on emploie les expressions cliniques de Dystonie neuro-végétative, d'Amphotonie et toutes autres terminologies possibles qui rassemblent des faits cliniques plus ou moins disparates. Mais qu'il soit bien entendu qu'un test à l'atropine ou un réflexe oculo-cardiaque ne renseignent en rien sur le Sympathique qui commande le système de protrusion du globe, car ce système a sa physiologie propre, indépendante, bien spéciale. »

B) Quelle est donc, maintenant, du point de vue expérimental, L'ACTION DE LA SECRETION THYROIDIENNE sur ce mécanisme tout local de l'Exophtalmie? :

1° Est-elle suffisante à la provoquer? Nous devons ici demander une distinction.

On discute encore sur l'action de l'extrait thyroïdien total.

Certains auteurs (GILBERT-BALLET et ENRIQUEZ, KRAUS et FRIDENTHAL, TEDESCHI, HOENNICKE et CUNNINGHAM, EDMUNDS) seraient, dans de rares cas, il est vrai, parvenus à produire une exophtalmie expérimentale par l'extrait thyroïdien total.

Il semble pourtant logique de penser que l'action exophtalmiante en devrait revenir à la thyroxine.

Or tous les expérimentateurs sont d'accord sur ce point : l'administration isolée de thyroxine, même à doses répétées, est incapable de produire l'exophtalmie.

De multiples contrôles, effectués par M. JUSTIN-BESANÇON et Mlle DENYSE KOHLER sur le chien, le chat et le lapin, ont vérifié ce fait.

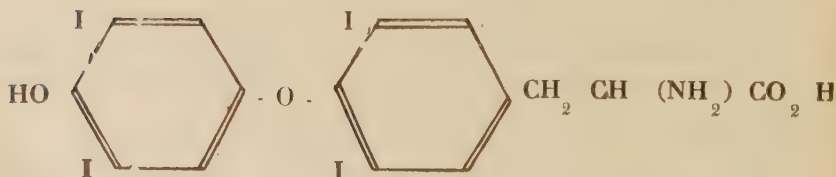
Une allusion de M. SAINTON relative à une expérience au cours de laquelle, en étudiant l'action de divers anesthésiques sur le rat-pie, l'injection de Thyroxine aurait déterminé incidemment une exophtalmie contingente, nous a amené à examiner ce fait comme étant en opposition formelle avec les conclusions précitées.

Dans le laboratoire de M. le professeur VILLARET, à l'Hôpital Necker, selon les directives de M. le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON et de Mlle D. KOHLER, chef de laboratoire à la Faculté, nous avons entrepris l'expérimentation suivante qui s'échelonne sur 35 jours :

Nous avons utilisé la Thyroxine Synthétique, préparée d'après les données de HARRINGTON et BARGER (1926) parce que stable et constante. Chimiquement bien définie c'est l'acide.

B-[3,5-diiodo-4-(3',5'-diiodo 4'-oxyphénoxy)-phenyl]
-A-aminopropionique

ou : ether diiodo-oxyphénylé de la diiodotyrosine,
correspondant à la formule



Nous avons utilisé des rats-pie que nous avons divisés en 4 groupes repérés par une tache faite sur le poil du dos au moyen des colorants habituels aux laboratoires :

- un groupe témoin;
- un bleu, auquel chaque jour fut injecté à la base de la queue 1/8 de centimètre cube de solution de Thyroxine au millième;
- un violet, qui reçut chaque jour 1/4 de centimètre cube, dose qui avait produit l'exophtalmie chez les rats étudiés par M. SAINTON;
- un rouge, qui reçut chaque jour 1/2 centimètre cube de Thyroxine.

L'injection est douloureuse; elle est suivie de dyspnée avec polypnée, de tachycardie et de tremblement. Les rats se pressent dans un coin de la cage, yeux clos, haletants, mais non-exophtalmes. Au bout de 3 à 4 minutes ils reprennent leur état normal.

Après plusieurs jours de pareil traitement, les manifestations immédiatement consécutives à l'injection diminuèrent. Aucune exophtalmie ne se produisit.

Le 4^e jour, on note une excitation génitale certaine des rats mâles dont la cage est contiguë à celle de rates blanches destinées à d'autres expériences.

Le 9^e jour, la rate-témoin met bas 7 fœtus vivants qui meurent faute de soins.

Il faut attendre le 12^e jour pour qu'apparaissent chez le rat rouge (qui a reçu 6 milligrammes de Thyroxine), certains signes oculaires dont nous avons pris des photographies malheureusement peu lisibles. Mêmes phénomènes apparaissent chez le rat violet, le 15^e jour (alors que la dose totale de thyroxine reçue est de 3 milligrammes 3/4).

Il s'agit d'un très léger degré d'élargissement de la fente palpébrale. Y a-t-il exophtalmie ou est-ce illusion due à cette béance palpébrale ? Nous ne saurions le dire. Il eût été précieux ici de pouvoir mesurer et enregistrer la protrusion, ainsi que le fit pour le chien (après énucléation), Chas E. BRUNTON. La nature de l'animal interdisait pareille pensée.

Quoi qu'il en soit, ces signes, par ailleurs discutables, apparaissaient environ 2 heures après l'injection, persistaient quelques heures, puis diminuaient progressivement, de telle sorte que le lendemain, lors de la nouvelle injection, les rats étaient devenus apparemment normaux.

Malgré l'efficacité, par ailleurs certaine, de la Thyroxine, les rats, pendant cette première partie de l'expérience, n'ont pas maigri.

MM. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON nous ayant fait remarquer que la Vitamine A contenue dans les épluchures de légumes, pouvait contrarier l'action de la Thyroxine, on réduisit l'alimentation aux croûtes de pain sec légèrement humectées de lait : 16 grammes environ par rat et par jour.

La diminution de poids fut, en une semaine, de 5 grammes (de 120 à 115) pour le rat violet; de 13 grammes (de 148 à 135) pour le rat rouge. Amaigrissement, par conséquent plus accusé chez le rat le plus thyroxiné. Amaigrissement léger, certes, mais qui prend de la valeur par comparaison avec le rat-témoin qui, pendant le même temps, passait de 188 à 200 grammes, et avec le rat bleu, cette fois soumis à un traitement spécial.

M. JUSTIN-BESANÇON ayant en effet pensé que les possibles signes oculaires transitoires pouvaient relever d'une simple douleur consécutive à l'injection, nous fit remplacer le 1/8^e de milligramme de Thyroxine, par l'injection au même point de 1 centimètre cube de solution saline hypertonique.

C'est pendant cette période, alors que les rats thyroxinés maigrissaient, et que le témoin engraisait de 20 grammes, que le rat bleu, ainsi tonifié, passant de 175 à 195 grammes, engraisait de 20 grammes, 8 de plus que le témoin.

Et surtout, chez lui, chaque fois pareil élargissement de la fente palpébrale, pareil soupçon d'exophtalmie furent observés, montrant ainsi probablement l'indifférence à la substance injectée pourvu qu'elle soit douloureuse.

Comme corollaire, nous avons injecté en une fois, au rat-témoin, 2 milligrammes et demi de Thyroxine, dose correspondant chez l'homme à 1 gramme environ. Nulle exophtalmie n'est apparue.

Ajoutons enfin que, toute expérimentation terminée, la courbe de poids des rats se releva et ne cessa de croître.

Que concluerons-nous donc de cette expérience?

- D'abord que la Thyroxine qui déterminait tachycardie, agitation et, dans des conditions correctes d'expérience, amaigrissement, était active.
- Ensuite, que l'apparition d'exophtalmie, d'ailleurs transitoire, est très difficile à apprécier chez un animal aussi petit.
- Si elle se produit réellement et si la Thyroxine y entre pour une part, c'est par imprégnation relativement longue et fractionnée de l'organisme, non par apport massif.
- Nous pensons, quant à nous, avoir observé, non une exophtalmie,

mais un élargissement de la fente palpébrale, celui-ci étant sous la dépendance de la seule douleur (agissant peut-être par adrénalino-sécrétion).

2° De même que l'expérimentation vérifiait le premier point de notre raisonnement clinique (l'hyperthyroïdie n'est pas suffisante à produire l'exophtalmie), de même a-t-elle montré *l'action favorisante de la Thyroxine sur l'Exophtalmie*.

- Notre propre expérimentation pourrait être interprétée en ce sens.
- Des doses liminales de sympathomimétiques (tels l'Ephédrine), insuffisantes par elles-mêmes à produire l'exophtalmie, peuvent la déclencher chez un chien ayant reçu quelques minutes auparavant une injection de Thyroxine de 1 milligramme par kilo d'animal. Les effets sensibilisateurs de la Thyroxine existent également si celle-ci a été administrée quotidiennement à fortes doses dans les jours qui précèdent l'administration de Sympathomimétiques.
- Dans plusieurs expériences enfin, ayant injecté des doses liminales ou infra-liminales d'Ephédrine, M. JUSTIN-BESANÇON, Mlle D. KOHLER, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et M. PIERRE SOULIE ont vu l'administration consécutive de Thyroxine provoquer brusquement une exophtalmie marquée.
- Nous verrons que, chez l'homme, mêmes phénomènes se sont produits dans des conditions quasi-expérimentales.

3° *La Thyroxine enfin s'oppose à la Mydriase*. Cette propriété, absolument opposée aux opinions anciennes, a récemment été soupçonnée par plusieurs auteurs, M. le professeur JEAN-NENEY (de Bordeaux) entre autres. Cet auteur expliquerait même ainsi, simplement, la pathogénie de l'exophtalmie Basedowienne. Dans la Thèse de son élève BENDERITTER (1933), il relate l'expérience suivante :

« Nous avons pris des ampoules de Thyroxine Roche dosées à un milligramme de Thyroxine synthétique par centimètre cube. Après nous être assuré que ce produit ne pouvait avoir aucun effet nocif sur la cornée, nous avons mis quelques gouttes du produit dans les yeux de sujets volontaires, M. le professeur

JEANNENEY tout le premier. L'épreuve était faite d'un seul côté, afin de conserver l'autre comme témoin. Nous avons essayé sur 6 sujets différents, hommes et femmes, placés dans l'obscurité, donc en mydriase. Malheureusement, dans aucun cas, nous n'avons vu le myosis se produire. Nous ne nous sommes pas tenu pour battu après ce premier insuccès et, cette fois, nous avons pris de la poudre de Thyroïde Carrion diluée extemporanément dans de l'eau distillée. Nous avons déposé quelques gouttes de cette solution sur la conjonctive de 6 sujets différents de ceux utilisés lors de la première expérimentation. Voici les résultats obtenus : dans 3 cas, aucune modification pupillaire, 2 résultats très faiblement positifs, 1 cas très net de myosis. »

Infiniment plus convaincantes, on le verra, sont les expériences de Milles JEANNE LEVY et DENYSE KOHLER qui, en injectant à un chien chloralosé une très forte dose de thyroxine (20 milligrammes par kilo), puis en administrant un sympathomimétique (1 milligramme d'Ephédrine par kilo) ont obtenu une exophtalmie sans mydriase.

Avec ces auteurs, M. JUSTIN-BESANÇON a pu montrer que cette propriété myotique de la Thyroxine relevait de la structure chimique spéciale de cette hormone, la fonction Ether-Phénolique. La Thyroxine agirait ainsi comme certains amino-ethers-oxydes de la série grasse du type $R-CH^2-O-CH^2-CH^2-N$ dans lesquels est une chaîne en C^3 ; ce sont les

Butoxy-1-diméthylamino-2-éthane

et

Butoxy-1-diéthylamino-2-éthane

qui, comme lui, sensibilisent l'appareil oculo-pupillaire à l'éphédrine.

C) Le troisième point de l'étude pharmacologique du Sympathique orbitaire, qui devait amener M. JUSTIN-BESANÇON, M. PIERRE SOULIE et leurs collaborateurs habituels, à la théorie pathogénique de l'exophtalmie Basedowienne que nous défendrons est la *possibilité d'obtenir la rétrocession expérimentale de pareilles exophtalmies consécutives à la paralysie*

élective des terminaisons sympathiques, par injection de
SUBSTANCES SYMPATHOLYTIQUES.

Celles-ci appartiennent à deux catégories :

- les unes sont synthétiques : ce sont les plus intéressantes du point de vue théorique;
- les autres sont naturelles : ce sont en pratique les plus utilisées.

1° LES SYMPATHOLYTIQUES DE SYNTHÈSE offrent, nous dit M. JUSTIN-BESANÇON, cette particularité d'appartenir tous à la même série chimique des Phénoxyethylamines et des dérivés du Benzodioxane (JEANNE LEVY, FOURNEAU, BOVET), tels certains amino-ethers-oxydes de la série aromatique : $\text{Ar-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} =$ parmi lesquels

- la phenoxy-1-ethylamine;
- la di- (phenoxy-1-ethyl) amine;
- la phenoxy-1-amine-2-ethane;
- la phenoxy-1-diméthylamino-2-ethane;
- la phenoxy-1-diéthylamino-2-ethane;
- la phénoxy-1-piperidyl-2-ethane;
- la phénoxy-1-éthanolamino-2-ethane;
- l'O-méthoxy-phénoxy-diméthylamino-2-ethane;
- l'O-méthoxy-phénoxy-1-éthanolamino-2-ethane;

tels enfin :

- la phénoxyéthyl-diéthylamine (928 F, 413 JL)

et la

- méthylaminométhylcoumarane (F 879)

qui donnent une légère rétrocession de l'exophtalmie. Et surtout

- la diéthylaminométhylbenzodioxane (F 883)

qui, à la dose de 0,02 par kilo d'animal, donne une rétrocession comparable à celle que provoque l'Yohimbine à des doses dix fois inférieures.

Malheureusement, cette série synthétique qui représente peut-être la solution d'avenir pour le traitement de l'exophtalmie Basedowienne n'a jusqu'ici fourni aucun médicament intéressant la clinique.

2° Il n'en est pas de même des SYMPATHOLYTIQUES NATURELS. Les seuls jusqu'ici utilisés pourtant sont les alcaloïdes du groupe de l'*Yohimbine*.

Celle-ci est préparée à partir de l'*Yumbehoa*, écorce fournie par plusieurs espèces de *Pausinystalia* (Rubiaceés). On l'utilise sous forme de Chlorhydrate. Tout d'abord les expérimentateurs remarquèrent des inégalités d'efficacité variant du simple au double selon les échantillons. De longues recherches leur montrèrent ensuite que les différents isomères de l'*Yohimbine* sont très inégalement actifs.

L'*Yohimbine* pure, fortement dextrogyre (+125) fait très mal rétrocéder l'exophtalmie.

Plus actifs sont les isomères dont les pouvoirs rotatoires sont autour de +80 et +50.

Les échantillons d'*Yohimbine* convenablement choisis ont montré à MM. JUSTIN-BESANÇON, PIERRE SOULIE et leurs collaborateurs habituels,

- qu'à la dose de 2 milligrammes par kilo d'animal, elle s'oppose complètement à l'exophtalmie que produiraient les doses liminales d'Ephédrine. Si, de plus, on injecte des quantités supplémentaires de cette dernière drogue, on obtient une protrusion du globe bien inférieure à celle qui devrait être réalisée.
- qu'à la dose endoveineuse de 1 à 2 milligrammes par kilo d'animal, quel que soit le sympathomimétique employé, l'*Yohimbine* détermine une régression manifeste de l'exophtalmie à laquelle peut parfois même succéder un certain degré d'enophtalmie;
- que cette rétrocession de l'exophtalmie ne relève pas d'une variation tensionnelle;

— que le myosis provoqué est inconstant, passager et suivi de mydriase.

Un hasard enfin devait faire connaître le corps expérimentalement le plus actif et le moins toxique : la *Corynanthine*. En voici la curieuse histoire, telle que la raconte M. RAYMOND-HAMET :

« De son voyage en 1907 à travers la forêt tropicale de la Côte d'Ivoire, le grand botaniste explorateur AUGUSTE CHEVALLIER avait rapporté des échantillons d'une curieuse Rubiacée à laquelle les populations indigènes attribuaient une puissante activité fébrifuge. L'étude de ces échantillons lui montra qu'il s'agissait d'une Rubiacée nouvelle qui se rapproche du Quinquina et à laquelle il donna pour cette raison, le nom de *Pseudo-Cinchona Africana*. Des écorces de cette rubiacée ayant été remises à M. le professeur PERROT, celui-ci put en faire connaître les caractères pharmacologiques et en isoler un alcaloïde cristallisable : la *Corynanthine*. Ayant par la suite réussi à se procurer d'assez grandes quantités d'écorces, le professeur PERROT confia à M. FOURNEAU le soin de poursuivre l'étude chimique de cet alcaloïde qui se révéla l'isomère levogyre de l'Yohimbine ». M. RAYMOND HAMET, l'expérimentant à son tour, montra dès 1925 qu'on possédait là un alcaloïde moins toxique et deux fois plus actif que l'Yohimbine, et en fit sur lui-même les essais.

Il obtint de plus, par saponification alcaline de la *Corynanthine*, puis par estérification méthylique du produit ainsi obtenu, un isomère dextrogyre, qu'il appela *Pseudo-Corynanthine*.

C'est de la *Corynanthine* vraie que se sert M. JUSTIN-BESANÇON; avec la plus grande économie d'ailleurs, car la quantité totale actuellement extraite ne dépasse pas quelques centaines de grammes et les missions chargées de rapporter les précieuses écorces n'ont pas encore effectué leur envoi.

D) LE CYCLE EST DONC FERME PAR L'EXPERIMENTATION qui a pu successivement démontrer que :

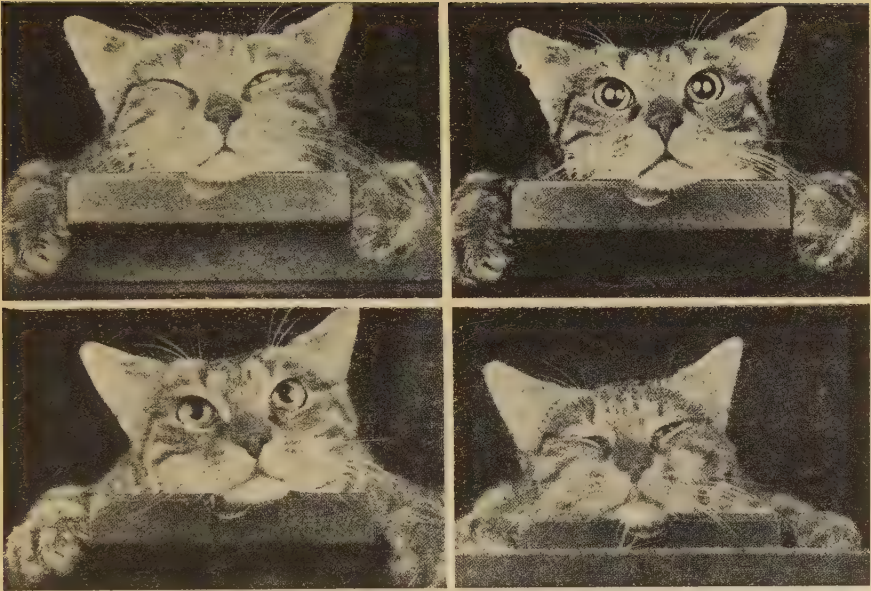
1° Par l'action de certains sympathomimétiques on peut dé-

clencher une exophtalmie sans exophtalmo-mydriase, correspondant si exactement à la véritable exophtalmie Basedowienne qu'elle permet de vérifier anatomiquement les données de la clinique;

2° La Thyroxine (qui est en outre myotique) y joue, semblable en ceci à certains amino-ethers-oxydes, un rôle adjuvant;

3° Par l'action de certains sympatholytiques, on peut facilement faire rétrocéder cette exophtalmie.

C'est donc démontrer que l'innervation sympathique de l'appareil oculo-propulseur du globe, appareil formé de fibres musculaires lisses faisant corps avec ce que l'on décrit classiquement sous le nom de Capsule de Tenon, possède son individualité pharmacologique, donc physiologique, son indépendance très spéciale régie par des lois très complexes, parmi lesquelles l'excitation directe du Sympathique Cervical ne peut agir (semblable en ceci à ces Myopies dont la correction a pu réduire de 26 à 18 les chiffres exophtalmométriques d'un Basedowien) « que comme adjuvant, — à la façon de l'excitation du sympathique artériel ajoutant ses effets locaux à l'action artério-constrictrice généralisée d'une injection d'adrénaline » (JUSTIN-BESANÇON).



Exophtalmie expérimentale :

- en haut et à gauche, chat chloralosé;
- en haut et à droite, même animal après injection intra-veineuse d'Ephédrine (noter l'Exophtalmo-Mydriase).
- en bas et à gauche, même animal après injection de Pilocarpine (l'Exophtalmie s'est dissociée de la mydriase).
- en bas et à droite, même animal; rétrocession de l'Exophtalmie après injection intra-veineuse d'alcaloïdes du groupe de l'Yohimbine.

(Photographies extraites de l'article de M. Justin-Besançon,
in Presse Médicale n° 6, 18 janvier 1936.)

III. — Application de la clinique :

Restait à appliquer à la clinique et à confronter. « L'observation et l'expérience pour amasser les matériaux, l'induction et la déduction pour les élaborer, — voici les seules bonnes machines intellectuelles » a dit BACON, — et, de fait, était-il nécessaire de s'inspirer à la fois des expériences pharmacologiques et des observations de la clinique pour pouvoir proposer une Pathogénie sérieuse de l'Exophtalmie de type Basedowien.

Or les constatations physiologiques sur l'animal ci-dessus rapportées prennent toute leur valeur du fait qu'on peut chez l'homme faire des observations parallèles.

a) On peut en effet produire chez l'homme une exophtalmie expérimentale en associant l'administration de thyroxine et de sympathomimétiques.

1° Au premier rang des données physio-cliniques on doit classer la très belle observation de MM. SAINTON, D. HESSE et P. MARTIN qui ont pu réaliser une exophtalmie expérimentale en traitant par une véritable « sommation thyroxi-adréalinique » une femme myxoédémateuse « réalisant ainsi en même temps une tentative thérapeutique et ce qui n'eût été sans cela qu'une expérience ».

Observation XXVI. — Mme D... fille de Myxoédémateux, ayant deux sœurs atteintes, l'une de goitre et l'autre d'hypothyroïdisme, a eu dès l'âge de 15 ans 1/2 des règles abondantes avec une tendance aux ménorrhagies. A 21 ans, elle pèse 60 kilos, a une taille de 1 m. 60. En 1914, à la suite de la naissance d'une fille qui devait succomber en 1930 à des accidents faisant soupçonner une mort thymique, elle engraisse, pèse 100 kilos, en même temps qu'elle remarque l'existence d'un goitre. Elle maigrit ensuite à la suite d'un ictère et retombe à 59 kilos. Depuis 1920, elle engraisse peu à peu.

En 1927, elle reprend son poids ancien (100 kilos). Alors apparaissent des symptômes de Myxoedème franc : chute des cheveux, des sourcils, des poils des aisselles et du pubis, sensation de fatigue, constipation opiniâtre. Elle est soumise à un traitement thyroïdien intensif par son

médecin (0,80 par jour). Ses règles sont irrégulières. Son poids ne baisse pas.

Elle entre dans le service de M. SAINTON le 21 avril 1928; son myxoedème est complet. Son Métabolisme Basal fait chez M. HENRI BENARD est de $-28,6$. A partir du 21 avril on lui donne de la Thyroxine synthétique à doses progressives, par ingestion, soit 9 milligrammes par jour. Les symptômes hypothyroïdiens regressent. La malade est mise ensuite à la dose de 3 milligrammes par jour pendant 21 jours par mois. Elle cesse tout traitement pendant 1 mois. Elle raconte qu'elle a eu alors la sensation d'un gonflement général et subit, constituant vraiment une crise de Myxoedème aigu. Elle continue le traitement thyroïdique à petites doses : en octobre 1930, elle est prise de malaises, de vomissements, et le suspend.

Le 15 novembre, à la suite de la cessation du traitement, elle a une rechute nette. A ce moment, sa taille est toujours de 1 m. 60, son poids de 98 kilos, son pouls à 60, sa tension artérielle à $10 \frac{1}{2}$ — 7.

Elle présente tous les symptômes du Myxoedème le plus intense : peau sèche, ichtyosique, crythrocyanose, épaissement pachydermique, chute du système pileux, frilosité, apathie intellectuelle, lenteur de l'idéation et de l'expression, règles absentes.

Le 4 décembre 1930, elle est soumise à l'injection de 1 milligramme de Thyroxine par jour. Après 20 injections, le pouls s'accélère, la tension artérielle remonte, après des variations, à $12-8 \frac{1}{2}$. Le Métabolisme Basal est passé de -30 à -6 . Il redescend ensuite à -14 .

Le 9 janvier 1931, la malade prend XLV gouttes d'adrénaline par la bouche en même temps que l'injection de Thyroxine. L'administration doit être suspendue pendant plusieurs jours par suite de l'apparition des règles et d'une angine.

Le 23 janvier, le poids est de 89 kg. 500, le pouls à 70.

A partir du 28 janvier la malade est soumise à l'injection intramusculaire quotidienne de 2 milligrammes de thyroxine et à l'ingestion de LX gouttes d'Adrénaline. Le Métabolisme s'élève à $+39$, le pouls est à 88.

A partir du 17 février, le traitement qui avait dû être interrompu par suite de l'apparition d'une nouvelle angine, est continué sans interruption. Le 17 février, le poids s'abaisse à 83 kg. 500, le pouls s'accélère; l'éclat du regard apparaît le 24 février.

10 jours après, le 6 mars, le syndrome Basedowien est au complet : tachycardie à 96, tremblement léger, exophtalmie bilatérale très nette; la tension artérielle monte à $14-8 \frac{1}{2}$. Le Métabolisme Basal atteint le 30 mars, $+59$. Le pouls est à 100, le poids de 80 kg. 600.

Le 11, on cesse l'ingestion d'adrénaline; on continue l'injection de

Thyroxine. Le 15 l'exophtalmie a disparu; le pouls retombe à 94; la tension s'abaisse.

Revue en novembre 1931, après avoir interrompu le traitement thyroïdien, la malade avait repris du poids, mais beaucoup moins rapidement que lors des tentatives thérapeutiques précédentes.

Ainsi se trouvait donc réalisé expérimentalement un syndrome Basedowien complet (avec, notamment, Exophtalmie), par des doses minimes de Sympathomimétiques, — et d'un sympathomimétique que l'expérimentation n'a pas montré le plus favorable à cette action.

Mêmes résultats, cette fois avec l'Ephédrine puis l'Ephe-drone, chez une malade de MM. MARCEL LABBE, VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, Pierre SOULIE, dont voici l'observation:

Observation XXVII. — Malade phagomane qui avait atteint une obésité si monstrueuse que celle-ci avait entraîné une impotence fonctionnelle des membres inférieurs. Elle fut soumise à un traitement thyroïdique qu'elle augmenta d'elle-même jusqu'à atteindre la dose de 10 milligrammes de thyroxine buccale pro die.

Au cours de cette cure thyroïdique exagérée, les rapporteurs ont pu faire les constatations suivantes :

1° La malade a présenté rapidement des signes d'hyperthyroïdie (amaigrissement intense et rapide, tachycardie, insomnie, hypermétabolisme), mais à aucun moment elle n'a eu d'exophtalmie.

2° Il existait pourtant chez elle des modifications neuro-végétatives remarquables. Avant le traitement thyroïdique, son réflexe oculocardiaque était modérément positif, le pouls passant de 90 à 80 au cours de la compression oculaire. Après 1 mois de traitement thyroïdique intensif, la compression, même très modérée, des globes oculaires, entraînait l'arrêt du cœur pendant une durée atteignant jusqu'à 4 secondes 1/2; cette bradycardie s'accompagnait de modification des complexes auriculo-ventriculaires. Il s'est donc produit chez cette malade, une exagération manifeste de l'excitabilité réflexe du X.

3° Les auteurs ont enfin exploré l'influence des Sympathomimétiques sur cette « hyperthyroïdée ».

Dix minutes après lui avoir administré par voie endo-veineuse la moitié de sa dose quotidienne de Thyroxine (5 milligrammes), ils lui ont injecté par la même voie 0 gr. 05 d'Ephédrine. Ces deux injections successives n'ont entraîné aucune sensation subjective particulière. La tension artérielle est passée rapidement du chiffre de 12 — 8 à celui de

21—12; elle se maintenait encore à ce chiffre après 20 minutes. Au bout de 5 minutes ils ont vu se développer progressivement une exophtalmie manifeste, plus marquée du côté gauche, et qui a atteint son maximum à la dixième minute pour persister pendant les 2 heures suivantes. Cette exophtalmie s'est accompagnée d'une mydriase des plus légères qu'ils n'ont pas tenté de réduire par injection de pilocarpine.

Cette épreuve ayant été fort bien supportée, les expérimentateurs l'ont reprise 5 jours plus tard, le traitement thyroïdique n'ayant pas été interrompu dans l'intervalle; ils ont exploré cette fois les effets de la Cétone correspondant à l'Ephédrine : l'Ephédron. La malade a donc reçu comme précédemment, 5 milligrammes de Thyroxine intra-veineuse puis 5 centigrammes d'Ephédron par la même voie; dans les mêmes délais, ils virent se reproduire une exophtalmie de même intensité.

Plus récemment encore M. C.-I. URECHIA et Mme RETE-ZEANU reproduisirent expérimentalement chez l'homme une exophtalmie dans les mêmes conditions.

b) Dans le second ordre d'idées, MM. MARCEL LABBE, VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE ont montré que *chez les Basedowiens* présentant une élévation du Métabolisme Basal aux environs de 60 %, mais *sans Exophtalmie, une injection sous-cutanée de 0,05 d'Ephédrine, déterminait la production d'une Exophtalmie* qui n'était que légère après une demi-heure, mais qui s'est accentuée dans l'heure suivante et qui est devenue assez importante après une heure et demie.

c) La démonstration était cette fois bien complétée par l'observation de MM. MARCEL LABBE et AZERAD montrant *l'effet de l'Yohimbine dans un cas de syndrome basedowiforme avec forte exophtalmie* :

Observation XXVIII. — Mme M... nous a été présentée au mois d'avril 1931. Il s'agit d'une femme qui, depuis 3 ans, présentait une exophtalmie considérable et qui semblait augmenter régulièrement; la tachycardie était manifeste (153); il existait du tremblement. Par contre, la malade ne présentait aucun amaigrissement malgré cette longue évolution ressemblant à celle d'une Maladie de Basedow grave, et il n'existait pas de goitre. De plus, le Métabolisme Basal plusieurs fois mesuré, se maintenait entre + 10 et + 15 %.

A partir du 23 avril 1931, cette femme a reçu pour tout traitement, une injection quotidienne, par voie intramusculaire, de 5 milligrammes

de Chlorhydrate d'Yohimbine dite pure, puis, les jours suivants, de 1 centigramme. En quelques jours, la tachycardie est tombée à 120 pour se stabiliser à 90 après la quinzième piqûre, et à 80 la semaine suivante. Le tremblement a disparu et surtout, l'exophtalmie a rapidement regressé; l'œil droit d'abord est rentré progressivement dans l'orbite, si bien que, à un moment donné, la malade présentait encore une exophtalmie unilatérale; puis l'œil gauche est redevenu à son tour normal en mois d'un mois.

La malade n'a pas reçu d'injection d'Yohimbine depuis mai dernier. Pendant tout l'été, les yeux sont restés normaux et ce n'est que depuis le mois de septembre que nous avons assisté de nouveau à une saillie progressive des globes oculaires, exophtalmie qui est d'ailleurs loin d'atteindre actuellement l'importance de celle qu'elle manifestait au printemps dernier.

Nous nous proposons de reprendre maintenant (11 décembre 1931) le traitement par l'Yohimbine.

De l'exposé de ces recherches expérimentales sur l'homme nous tirerons la conclusion suivante qui n'est autre que celle de MM. MARCEL LABBE, VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et PIERRE SOULIE à cette date : « *Il semble bien que nos études sur l'animal soient valablement applicables en clinique humaine. Nous voyons en effet que les mêmes sympathomimétiques déclenchant facilement l'exophtalmie chez l'animal thyroïné, nous ont permis de reproduire chez l'homme en état d'hyperthyroïdie ou intoxiqué par la Thyroxine, l'exorbitis de type Basedowien. Nous avons constaté également que l'Yohimbine qui, chez l'animal a fait regresser toutes nos exophtalmies expérimentales, nous a permis, dans un cas bien particulier de syndrome Basedowiforme sans hyperthyroïdie, d'obtenir une régression rapide et manifeste d'une exophtalmie datant de trois ans* ».

Voyons maintenant si nous pouvons réaliser la synthèse pathogénique.

PATHOGENIE

Après avoir présenté au chapitre précédent, une étude critique des théories hyperthyroïdiennes et sympathiques des Exorbitis de type Basedowien, puis un exposé des récentes recherches sur l'homme, qui semblent bien s'accorder aux données expérimentales sur l'animal, examinons avec M. JUSTIN-BESANÇON comment on peut actuellement concevoir la pathogénie de ces exophtalmies.

« Elle ne peut être, dit-il, qu'humoro-végétative :

- humorale pour tenir compte du rôle certain mais insuffisant de la Thyroxine.
- Végétative, pour expliquer la mise en jeu du système neuromusculaire bien spécial qui commande l'exophtalmie.

On est ainsi conduit à admettre que, chez les Basedowiens, les terminaisons sympathiques orbitaires sont excitées par une hormone sympathomimétique synergique de la thyroxine et qui pourrait fort bien avoir une parenté chimique avec celle-ci et l'adrénaline, la tyramine ou l'ephédrine, toutes substances qui peuvent dériver d'un noyau tyrosinique commun ».

Reste à préciser l'origine de cette hormone : on a tour à tour incriminé trois glandes : la Thyroïde, la Surrénale et le lobe antérieur de l'Hypophyse. — Voyons ce qu'en dit M. JUSTIN BESANÇON :

1) Rôle de la Thyroïde :

OSTWALD, FONTES, SANTENOISE, WM. BOOTHBY, ont discuté l'élaboration par la Thyroïde, de principes spécifiques différents de la thyroxine. Mais jusqu'ici on n'a jamais isolé de la thyroïde aucune substance capable de provoquer l'exophtal-

mie. De plus, une théorie exclusivement thyroïdienne se heurte à une objection solide : l'existence d'exophtalmies résiduelles après exérèse chirurgicale de la thyroïde, ablation large parfois, au point d'entraîner le Myxoedème.

2) *Rôle de la Surrénale :*

Plus intéressante est la possibilité d'une sécrétion surrénale.

1° Trois arguments militent en faveur d'une pathogénie thyro-surrénale de l'exophtalmie Basedowienne :

- c'est d'abord la possibilité, dans quelques cas cliniques, comme celui de MM. SAINTON ET DIDIER HESSE, de déclencher l'apparition de l'exophtalmie en administrant simultanément Thyroxine et Adrénaline.
- c'est encore le fait que tous les facteurs cliniques qui augmentant l'exophtalmie (l'émotion, l'effort, l'asphyxie) sont précisément ceux qui font sécréter la surrénale, ainsi que l'a montré CANNON. On a vu que nous pensions pouvoir trouver l'origine des symptômes oculaires fugaces observés chez le rat-pie au cours de nos expériences, dans la douleur provoquée — tant par la thyroxine que par l'injection sous-cutanée de solution saline hypertonique. M. BAILLIART ne dit-il pas : « Qu'une émotion, une excitation anormale puisse produire une exophtalmie, cela est établi par l'observation populaire : « les yeux lui sortent de la tête... » Rien ne permet de rejeter d'une façon absolue la possibilité d'une exophtalmie que provoquerait une excitation sympathique anormale. Il est loisible même d'en entrevoir le mécanisme; l'émotion s'accompagnant d'une décharge d'adrénaline dans le sang en même temps que d'une hypersécrétion thyroïdienne ».
- ce sont enfin quelques résultats thérapeutiques, certes inconsistants et incomplets, obtenus par exérèse ou radiothérapie de la surrénale.

2° Aussi bien ces trois groupes d'arguments sont-ils fragiles. On peut, de plus, leur élever des objections :

- d'abord, l'hyperadrénalinémie réalisée par perfusion lente et prolongée d'adrénaline entraîne chez l'animal une hyper-

glycémie et une hypertension, pour des doses qui ne provoquent pas d'exophtalmie (A. BAUDOUIN et HENRI BENARD). Or, si nombre de Basedowiens ont une légère hypertension maximale pure, beaucoup d'autres n'en présentent pas.

- autre objection : les fortes doses d'adrénaline réalisent bien une Exophtalmo-Mydriase mais non pas l'Œil Basedowien. On pourrait à la rigueur admettre qu'ici la Thyroxine intervient pour faciliter l'exophtalmie tout en s'opposant à la Mydriase. Mais alors, comment expliquer les exophtalmies sans hyperthyroïdie, notamment les exophtalmies résiduelles ?
- troisième objection : l'action des alcaloïdes du groupe de l'Yohimbine. Tous inversent l'action de l'adrénaline, mais certains isomères seulement sont actifs contre l'exophtalmie. (M. JUSTIN-BESANÇON).

Nous devons enfin citer l'exemple de ce malade atteint d'hypertension maligne solitaire, que nous avons suivi pendant six mois dans le service de notre maître, M. le professeur Marcel LABBE, à Cochin. Il avait, dans les mois qui précédèrent notre arrivée, subi l'exérèse de la surrénale gauche, — opération qui fut complétée de plusieurs séries de radiothérapie sur la surrénale droite, — sans plus de succès en ce qui concerne l'hypertension. A cette époque, nous ne pensions pas particulièrement à étudier la question de l'exophtalmie, — aussi ne la mesurâmes-nous pas, — mais nous avons le souvenir très net d'une protrusion oculaire marquée chez cet homme dont la sécrétion surrénale devait être fortement diminuée.

3) *Rôle de l'ante-hypophyse :*

Plus récent est le rôle qu'on peut faire jouer à l'ante-hypophyse ; il se fonde sur deux groupes d'arguments de premier ordre tirés de la clinique et de l'expérimentation.

1. — En Clinique, c'est l'existence d'exophtalmies au cours des Adénomes Hypophysaires, notamment de l'Acromégalie et du Syndrome de Cushing. Nous en avons donné page 55 une observation (Observation N° VII).

2. — L'expérimentation, d'autre part, apporte des arguments non moins impressionnants :

a) L'injection quotidienne d'extrait ante-hypophysaire provoque en 10 à 20 jours chez le cobaye, une exophtalmie de type Basedowien (LOEB et FRIEDMAN).

C'est un phénomène très spécifique : seuls sont actifs les extraits acides du lobe antérieur et le principe exophtalmiant est différent des hormones somatotropes et gonadotropes de l'ante-hypophyse. Nous possédons là le seul extrait glandulaire dont l'administration chez l'animal soit susceptible de produire une exophtalmie permanente ; ses effets s'opposent ainsi à ceux de l'adrénaline qui déclenche une exophtalmo-mydriase temporaire.

L'exophtalmie ante-hypophysaire expérimentale possède tous les caractères de l'exophtalmie Basedowienne ; elle est souvent plus marquée d'un côté et même une fois FRIEDGOOD, sur un cobaye, a obtenu une exophtalmie strictement unilatérale. Comme l'exophtalmie Basedowienne, elle présente, suivant les jours, des variations assez marquées de son intensité.

b) Fait plus saisissant encore, le principe exophtalmiant de l'ante-hypophyse provoque des modifications intenses du côté de la thyroïde qui s'hypertrophie, avec hyperplasie cellulaire et diminution énorme de la colloïde. Le métabolisme basal s'élève, l'animal maigrit.

c) Troisième remarque: d'un gros intérêt clinique, enfin: si l'on continue pendant des semaines les injections d'ante-hypophyse, on a la surprise de voir le poids et le métabolisme de l'animal revenir aux chiffres initiaux et la glande thyroïde retrouver une structure normale, illustrant ainsi la formation d'Anti-Hormones spécifiques inhibant l'action de l'hormone qui leur a donné naissance (COLLIP et ANDERSON, DAVID GORDON). Or, précisément, dans les moments mêmes où s'efface l'hyperthyroïdie, l'exophtalmie, non seulement persiste, mais s'exagère. C'est là, véritablement, la dissociation expérimentale de l'hyperthyroïdie et de l'exophtalmie, sur laquelle nous avons tant insisté dans notre étude clinique.

3. — Quelques remarques méritent néanmoins d'être émises :
— d'abord l'exophtalmie ante-hypophysaire est inconstante. FRIEDGOOD l'obtient chez 9 sur 30 des cobayes injectés (soit 30 % des cas seulement).

— Fait plus troublant encore, MAX ARON qui trouve l'hormone Thyréotrope, (la « thyreo-stimuline »), en abondance dans l'urine des acromégales, la voit au contraire très diminuée dans celle des Basedowiens.

4. — Des difficultés nouvelles naissent de l'étude du mécanisme de l'exophtalmie ante-hypophysaire :

- est-ce un effet direct sur les muscles lisses de l'orbite ? Il ne le semble pas car, quelles que soient les doses, l'exophtalmie n'est pas immédiate et demande 10 à 20 jours pour se produire, ce qui indique bien l'existence d'un mécanisme interposé.
- est-ce par stimulation de la thyroïde ? Il n'en est rien car, nous l'avons dit, l'exophtalmie persiste alors que les signes d'hyperthyroïdie s'effacent, dans le cas où l'on continue longtemps les injections. De plus, MARINE ET ROSEN ont montré que l'extrait ante-hypophysaire est encore plus exophtalmiant chez les animaux éthyroïdés. Il provoque enfin l'exophtalmie chez les animaux auxquels on donne en même temps de l'iode et qui gardent un métabolisme basal bas et une thyroïde histologiquement normale.
- est-ce par stimulation surrénale ? De fait, ces extraits ante-hypophysaires entraînent une hyperplasie surrénale marquée ; mais celle-ci est essentiellement corticale ; or si l'adrénaline, hormone medullo-surrénale est bien exophtalmiante, on ne connaît pas encore d'extraits cortico-surrénaux ayant la même propriété. E. ZUNZ et le BARRE viennent, il est vrai, de montrer que la Cortinie excite la sécrétion d'adrénaline.

4) Cette discussion sur le mécanisme d'action de l'ante-hypophyse a ce mérite de nous fournir un aperçu intéressant sur les INTERREACTIONS GLANDULAIRES.

Nous venons de voir que l'ante-hypophyse excite la Thyroïde et le Cortex surrénal. N'est-il pas connu que la thyroïde excite à son tour la médullo-surrénale ?

La prédilection de la Maladie de Basedow pour la femme fait soupçonner encore le rôle du système hypophyso-ovarien.

Quelles sont les interrélations de l'hypophyse d'une part, de

l'épiphyse, du thymus, et des glandes endocrines abdominales, d'autre part, ajouterons-nous ? La connaissance en est encore aussi incomplète qu'incertaine.

Et que dire enfin de ces exophtalmies survenues chez des Parkinsoniens (Observations V et VI, pages 53 et 54) ? Doit-on, à côté des syndromes thyroïdien et sympathique du Goitre Exophtalmique, faire place à un troisième syndrome, le facteur diencephalique où le pont serait jeté anatomiquement et physiologiquement par l'Hypophyse et les centres voisins ? Faut-il même, considérer tous les troubles comme résultant, au cours du Goitre Exophtalmique, d'une véritable Encéphalite Thyrotoxique semblable en ceci aux Encéphalites diverses (Maladie de VON EKONOMO ou autres) que nous avons montré capables de déterminer une exophtalmie en tous points semblables ? Faut-il même, avec M. le professeur agrégé ALAJOUANINE, élargir le débat et considérer le dysfonctionnement thyroïdien lui-même, trouble purement fonctionnel d'abord, puis à la longue, altération glandulaire, comme ayant une origine nerveuse centrale ?

Dans l'un ou l'autre des cas on pourrait donner des signes oculaires une nouvelle interprétation :

- l'exophtalmie en premier lieu serait sous la dépendance de l'hypertonie du fascia bulbi.
- la rareté du clignement serait une manifestation de la rigidité extra-pyramidale comme elle contribue au facies inexpressif des Parkinsoniens.
- il en pourrait être de même de toutes les asynergies et paralysies.
- le tremblement des paupières serait analogue au tremblement Parkinsonien.
- le larmoiement se rapprocherait de celui du Tabes, de la Sialorrhée post encéphalitique.

Une origine nerveuse centrale permettrait de rapprocher le tremblement des globes oculaires, du Nystagmus (et n'a-t-on pas observé d'exophtalmies de type Basedowien chez des malades atteints de Sclérose en Plaques?) ; on pourrait enfin expliquer par une atteinte du Corps Strié bon nombre de signes extra-oculaires de la Maladie de Basedow : tremblement, crises respira-

toires, besoin incessant de déplacement, sensation de chaleur, augmentation des réflexes tendineux, émotivité, troubles psychiques spéciaux.

En ce qui concerne la diplopie des Basedowiens, Mme SCHIFF-WERTHEIMER ne pense à une origine centrale que pour l'éliminer : « Les examens humoraux, dit-elle, pratiqués chez les 3 sujets (Observations I, II et III, page 38) ont donné des résultats négatifs ; la diplopie apparue avec l'exophtalmie a disparu à mesure que regressait la protrusion du globe, sans aucun autre traitement que celui de l'exophtalmie par l'Yohimbine, — et telle n'est pas l'évolution habituelle aux véritables paralysies oculo-motrices ».

Mais nous devons ici à nous-même de poser une question : s'agit-il de diplopie ou de paralysie oculo-motrice ?

Dans les 3 cas relatés il s'agissait d'une diplopie supérieure croisée et spontanément décrite par les malades. Les examens habituels mettaient en évidence la déficience du muscle Droit Supérieur (gauche dans 2 cas, droit dans le troisième). La réponse est ici indiscutable. Mme SCHIFF-WERTHEIMER et M. JUSTIN-BESANÇON doivent être dans le vrai en attribuant ces symptômes, « soit à une inégalité de contraction dans la musculature lisse du fascia bulbi, susceptible d'apporter une gêne élective au fonctionnement d'un muscle du globe, — soit à une disposition anatomique particulière à ces sujets qui aboutirait au même résultat ».

Mais la question paraît changer avec le malade dont M. JUSTIN-BESANÇON nous offrait tout récemment l'observation inédite et que, de fait, nous avons pu à deux reprises examiner, trop rapidement, hélas, pour pouvoir rédiger.

Observation XXX. — Il s'agissait d'une malade d'une soixantaine d'années, professeur d'école normale, tuberculeuse ancienne et anciennement Basedowienne qui, à la suite d'une poussée d'hyperthyroïdie, devint brusquement et fortement exophtalme, en même temps que la vision de chaque œil se réduisait à la seule perception lumineuse.

La malade entreprit l'étude du BRAILLE puis, sans que l'exophtalmie ait diminué, sans qu'un traitement autre que celui de l'hyperthyroïdie ait été suivi, la vision, en quelques jours revint, trahissant en même temps une diplopie latérale.

Actuellement, elle est normale mais l'exophtalmie n'a pas varié ;

la diplopie non plus, que la malade corrige par port de lunettes à un verre dépoli. L'hyperthyroïdie est réduite et la malade qui a considérablement engraisé et ne se plaint de rien, a un métabolisme aux environs de — 30 (service de M. le professeur VILLARET).

Or, nous pensons bien n'avoir constaté aucune paralysie oculaire expliquant une diplopie.

Doit-on admettre ici que la mobilité des muscles droits étant normale, il s'agirait du déplacement permanent d'un œil (le plus exophtalme sans doute), faussant ainsi tous les rapports et troublant la superposition des images? Mais alors, pourquoi, devant un trouble aussi ancien, ne s'est-il pas produit, règle générale, de neutralisation? Pourquoi cette malade dont l'exophtalmie mesurée avant traitement était de 22 et 23 millimètres et demi et dont une semaine de traitement à 3 cachets de 0,02 d'Yohimbine pro die a amené la rétrocession de l'exophtalmie à 20 millimètres de chaque côté, pourquoi cette malade qui s'observe minutieusement et intelligemment (trop!) n'a-t-elle précisément observé aucune amélioration de sa diplopie?

Doit-on admettre, ainsi que le pourraient laisser penser quelques remarques que nous avons pu faire sans bienveillance, qu'il puisse s'agir ici de pithiatisme? Nous nous défions de pareille interprétation; trop facile, elle cache souvent l'ignorance; mais enfin l'opinion est ancienne; on sait d'ailleurs le substratum anatomique récemment attribué à ce syndrome en principe purement fonctionnel.

Ou bien ne doit-on pas se demander si cette cécité brusque et cette diplopie sans paralysie oculomotrice, ne relèveraient pas de quelque lésion centrale, chiasmatique par exemple?

Il ne nous appartient pas d'en juger. En attendant l'observation ophtalmologique précise que ne manquera pas de prendre Mme SCHIFF-WERTHEIMER, en attendant l'évolution des symptômes, nous réservons notre opinion.

Pareilles interprétations, si elles étaient validées, seraient trop grosses de conséquences dogmatiques, pour qu'on en fasse état à la légère.

C'est qu'en effet la connaissance de tels problèmes bien que du plus haut intérêt est à l'état embryonnaire.

Aussi serons-nous au total, et surtout après ce dernier aperçu, très circonspect dans notre conclusion pathogénique.

Après avoir pensé montrer l'individualité physiologique du système de protrusion oculaire, nous devons nous borner à constater avec M. JUSTIN-BESANÇON, que « des contrôles multi-

ples semblent s'exercer sur l'appareil de centrage de l'œil dans l'orbite. De multiples facteurs peuvent lui imposer des variations brusques ou progressives. Ainsi l'exophtalmie de type Basedowien qui n'est, en somme, qu'un symptôme, peut-elle fort bien ne pas reconnaître une pathogénie univoque, — ce qui laisse entrevoir les difficultés de son Traitement ».

TRAITEMENT

Les précédents chapitres nous permettent de prévoir que, si le traitement général du Goitre Exophtalmique peut améliorer la plupart des symptômes de la maladie et même des signes oculaires, il en est au moins un, l'exophtalmie, qui ne régressera pas parallèlement aux autres troubles, parce que lié très indirectement à l'Hyperthyroïdie. Un traitement sédatif des dystonies neuro-végétatives devra être ajouté au traitement de l'hyperthyroïdie : appliqué seul en cas de syndrome para-Basedowien, il ne déterminera pas non plus forcément la rétrocession de l'exophtalmie.

Aussi des méthodes thérapeutiques particulières ont-elles été préconisées contre un symptôme aussi peu conformiste, aussi « extravagant », dirait-on.

Nous les envisagerons en leur temps car, — de même qu'en présence d'une gangrène diabétique, quelle qu'en soit la nature, quel qu'en soit le mécanisme, le premier geste est de réduire la glycémie, — de même en présence d'une exophtalmie Basedowienne, le premier essai thérapeutique sera-t-il de réduire l'hyperthyroïdie si elle est en cause (et dans ce cas seulement).

Nous sommes donc amenés à envisager d'abord le traitement de l'Hyperthyroïdie dans ses grandes lignes, sans vouloir discuter de telle et telle indication thérapeutique, de telle ou telle modalité d'application, — nous plaçant seulement du point de vue de l'exophtalmie.

I. — Les grands traitements de l'hyperthyroïdie

Le traitement de l'Hyperthyroïdie est en effet le plus logique et le plus efficace : le plus logique car l'hyperthyroïdie reste le

facteur favorisant essentiel de l'exophtalmie; le plus efficace aussi, à la condition d'être précoce et énergique.

1) Le moins actif contre l'exophtalmie est LE TRAITEMENT MEDICAL mais nous commencerons par lui parce qu'à moins de circonstances exceptionnelles, il représente le traitement d'attaque du Goitre Exophtalmique ; c'est lui qu'on met en œuvre le premier, — soit qu'il suffise à réduire l'hyperthyroïdie, soit qu'on veuille seulement préparer le malade à une intervention sanglante qu'il devra d'ailleurs compléter.

« Les Basedowiens sont avides de médicaments. Ils les emploient tous successivement et, aussi rapidement, leur enthousiasme tombe. Cela explique peut-être la multiplicité des produits tour à tour vantés et décriés (SYLVAIN BLONDIN).

Nous ne pouvons les énumérer tous. Tous d'ailleurs sont à peu près inopérants contre l'exophtalmie. Il s'agit d'ailleurs — ou bien de sédatifs du système nerveux (nous y reviendrons), — ou bien de médicaments anti-infectieux généraux.

De tous, c'est l'*Iode* qui a donné les meilleurs résultats, — et contre l'exophtalmie, — et contre le syndrome en son entier.

Employée dès les premiers âges de la Médecine comme médicament du Goitre et de la Scrofule (ROGER de Palerme 1170), l'Iode fut administrée par BASEDOW lui-même dans le Syndrome qu'il venait de décrire. KOCHER lui fit subir un assaut redoutable (« l'Iode doit être fatalement rayée de la thérapeutique des états goitreux »), — de sorte qu'à considérer seulement les faits cliniques, c'est à notre Maître M. le professeur MARCEL LABBE que revient l'honneur, rapportant en 1913 l'histoire de 2 Basedowiennes diabétiques chez qui l'Iode s'était montrée le seul traitement efficace, — d'avoir le premier contribué à la réhabilitation de la médication iodée.

Il utilise la solution suivante :

Iode	5 grs
Iodure de Potassium	10 grs
Eau distillée	100 cc.
dont 1 cc. contient 0 gr. 126 d'iode pur.	

1) Traitement d'attaque (Méthode des doses croissantes) :

1 ^{er} jour	(en gouttes) : 7+7+6
2 ^e jour	7+7+6
3 ^e jour	8+7+7
4 ^e jour	8+8+7
10 ^e jour	10+10+9

à ce moment, nouvel examen, nouvelle mesure du Métabolisme Basal.

2) Généralement le succès est immédiat (sauf en ce qui concerne l'exophtalmie). Cette phase d'amélioration dure en moyenne 2 semaines. C'est le moment à choisir pour intervenir chirurgicalement s'il y a lieu.

Puis le Métabolisme Basal s'élève de nouveau.

3) Il suffit d'augmenter les doses d'1 à 2 gouttes par jour pour qu'il s'abaisse.

On atteint ainsi 80 à 100 gouttes par jour.

4) Si le Métabolisme Basal se stabilise, on peut alors, selon les cas d'espèces — soit demeurer aux doses maxima, — soit revenir au stade de 60 ou même 40 gouttes, se basant sur un seuil optimum auquel on s'efforce de se tenir de façon continue.

Si le Métabolisme Basal reste élevé, si l'Iode à fortes doses est mal supportée, si, d'une façon générale le traitement est difficilement applicable ou n'est pas suivi de succès valable, — on doit alors recourir — soit à la Radiothérapie, — soit plutôt (MARCEL LABBE) à la Thyroïdectomie.

En cas d'intolérance digestive, l'iode peut être administrée par voie parentérale, associée à l'extrait hépatique (M. VILLARET). L'efficacité en semblerait accrue.

Certains auteurs préfèrent, à l'Iode, la *Di-Iodo-Tyrosine* (thèse récente de Mlle PEPITA COMERMA) qui aurait l'avantage d'être mieux tolérée. Il semble que certains sujets réagissent mieux à l'une ou à l'autre; il semble aussi que, pour une médication de longue haleine la Solution de *Lugol* soit préférable. LAPP (de Vienne) n'emploie la *Di-Iodo-Tyrosine* que comme traitement pré-opératoire.

C'est à dessein que nous n'avons pas encore mentionné l'*Ethyrothérapie Sérique*; KOCHER, de QUERVAIN. HOWART, BRAUN ont jugé son action nettement insuffisante; MARANON en est le farouche adversaire et notre maître M. MARCEL LABBE ne l'emploie pas. M. SAINTON au contraire, depuis de longues années, lui garde sa confiance. Peut-être doit-on seulement considérer avec M. GILBERT-DREYFUS que « c'est la plus décevante des thérapeutiques anti-Basedowiennes ».

Le traitement enfin qui devra toujours être institué concurremment à quelque méthode que ce soit, le traitement le plus important peut-être en ce qui concerne l'Exophtalmie, — est le *repos*.

Repos physique ; repos fonctionnel ; repos moral surtout que faciliteront les antispasmodiques faibles, l'hydrothérapie tiède, l'isolement.

2) LES AGENTS PHYSIQUES seront en outre souvent appelés comme adjuvants du traitement médical.

Outre la *Diathermie* (BORDIER), les *courants continus* (MARCEL LABBE), on a surtout essayé la *Galvano-Faradisation* (DELHERM et LAQUERRIERE). Elle se pratique avec un pôle + dorsal, un pôle — en croissant sur le goitre, des électrodes imbibées d'une solution salicylée à 5 %. 50 à 80 milliampères. 20 à 30 minutes. 3 séances par semaine. 3 mois de traitement au moins.

Elle exerce en effet une action vaso-constrictrice et diminue paraît-il, la sécrétion glandulaire. Elle a surtout une action calmante. L'irritabilité, l'agitation, le tremblement sont améliorés, ainsi que l'état général, — mais non l'exophtalmie. M. VIGOUROUX recommande d'éviter de placer le bouton à l'émergence des nerfs et surtout en un point spécial situé à 1 centimètre en arrière et au-dessous de la queue du sourcil, dont l'excitation amène un mouvement de luxation du globe en avant, mouvement passager il est vrai.

La *Radiothérapie* a sur le traitement chirurgical l'avantage d'être sans danger (les cas de mort signalés à l'étranger concernent en réalité des malades en pleine poussée évolutive dont la première irradiation n'a pas enrayé l'évolution).

On utilisera la radiothérapie semi-pénétrante (médicale) :

Tension : 150 kilovolts.

Filtration : 6 à 8 millimètres d'aluminium.

400 R par porte d'entrée.

3 portes d'entrée thyroïdienne (1 médiane, 2 latérales).

Étincelle de 25 centimètres.

Les séances seront répétées 3 à 4 fois pour chaque champ à 2 ou 3 jours d'intervalle, — de sorte que dans une série d'une durée de 3 à 4 semaines, chaque champ d'irradiation ait reçu une dose moyenne de 12 à 16 000 R. On établira une courbe du pouls (BECLERE) de la cholestérolémie, (GUY-LAROCHE) et surtout du Métabolisme Basal. La série terminée, le malade est maintenu au repos. Puis, selon les cas, on procède, soit à une nouvelle application de rayons, — soit à des séances complémentaires d'agents physiques. En général (MARCEL LABBE) on cesse la Radiothérapie dès que le Métabolisme est redescendu à + 20 %, — sous peine de voir s'installer, parfois après un intervalle libre de 2 ou 3 mois, des signes plus ou moins francs de Myxœdème.

En ce qui concerne l'exophtalmie, les résultats sont légèrement inférieurs à ceux de la Thyroïdectomie. Elle peut n'être en rien modifiée par cette thérapeutique ; dans bien des cas, elle s'atténue à la longue. Chez quelques malades, on l'a vue disparaître complètement, très longtemps après que la guérison de l'hyperthyroïdie avait pu être affirmée.

La Curiethérapie ne donne pas plus de succès quant à l'exophtalmie. La première technique employée est celle de ROBERT ABBE ; elle consistait à implanter dans le corps thyroïde même, un tube contenant du Radium. Les résultats en étaient désastreux.

Les médecins Belges J. MAISIN, F. von GOIDSENHOVEN, H. VASSILIADIS, L. JACQMIN et STEENHOUT de Louvain, ont récemment résumé les résultats de leur expérience personnelle. Ils ont recours à l'application de tubes de Radium maintenus par des appareils moulés en pâte Columbia ou Stenz ou en fibre de bois, maintenus à une distance de 3 ou 4 centimètres de la peau.

Cette méthode, pourvu que non-associée à la médication iodée et appliquée hors de cas très graves, semblerait à ces auteurs, plus efficace que la Radiothérapie ; elle est également un peu plus dangereuse.

3) LE TRAITEMENT CHIRURGICAL est, de beaucoup le plus logique ; c'est également le plus actif en ce qui concerne l'Exophtalmie.

1 - *Les Ligatures artérielles* ne sont plus guère pratiquées dans un but curatif. Temps préliminaire de la thyroïdectomie, elles ont compté de nombreux adeptes (KOCHER, de QUERVAIN, MAYO, DUNHILL, CRILE, GOODALL et jusqu'à ces derniers temps encore M. le professeur CUNEO). Ces auteurs eux-mêmes tendent actuellement à les abandonner.

Leur action est indéniable sur l'évolution de la maladie ; mais la plupart des auteurs ne leur accordent qu'une action passagère — encore que M. CUNEO ait vu une guérison se maintenir plusieurs années grâce à des cures d'entretien de Quinine. Acte simple et rapide qui peut aisément se faire sous anesthésie locale, les ligatures thyroïdiennes ne sont néanmoins pas dépourvues d'un certain danger et particulièrement de ces « terribles accidents de thyrotoxicose aiguë qui chargeaient si lourdement les statistiques anciennes de thyroïdectomie » (SYLVAIN BLONDIN).

En ce qui concerne l'exophtalmie on peut avancer que l'effet est à peu près nul. En voici un curieux exemple emprunté à la thèse de cet auteur :

Observation XXXI (résumée). — Mme Que... a vu débiter en 1916, à l'âge de 29 ans, une maladie de Basedow. L'augmentation de volume du cou prédominait à droite, l'exophtalmie bilatérale et symétrique, légère au début, plus accusée dans la suite, s'accompagnait d'un amaigrissement qui, en quelques semaines, atteignit 10 kilos. La malade est très agitée, anxieuse, inquiète, mais dort bien, ne souffre pas de bouffées de chaleur ni de palpitations.

Le 6 octobre 1923, elle subit la ligature des 2 artères Thyroïdiennes droites.

A la suite de cette intervention, le goitre reste stationnaire. La protrusion de l'œil droit diminue considérablement ; à gauche, on n'observe

aucun changement; l'amaigrissement ne cesse de progresser, avec tous les troubles psychiques et émotifs.

En mars 1927, elle reçoit 8 applications de Rayons X. Son état n'est guère modifié... Actuellement l'exophtalmie est très marquée; elle prédomine nettement à gauche; le regard est tragique, les paupières pigmentées. Leur occlusion est incomplète à gauche. Il n'existe pas de paralysie oculaire. Les pupilles sont en myosis et réagissent faiblement à la lumière et à la distance...

Le Métabolisme Basal reste augmenté de 66 %...

En conclusion, la ligature des 2 artères thyroïdiennes droites ne semble avoir produit aucun effet utile. 3 ans après l'intervention, la malade est dans un état tout semblable à celui qu'elle présentait. Elle refuse toute intervention nouvelle et ne veut se plier à aucun traitement médical rigoureux.

Nous ajouterons : l'exophtalmie du côté opéré a rétrogradé mais persiste. Elle est demeurée inchangée du côté opposé.

2. La Thyroïdectomie est en fait le seul traitement chirurgical physiologiquement rationnel ; ses risques, infiniment moins graves qu'autrefois, sont compensés par la qualité des résultats oculaires obtenus.

Sans nous étendre sur les modalités de l'acte opératoire, — ce qui n'est ni de notre compétence ni du cadre de cette étude, — il nous faut néanmoins insister sur quelques points particulièrement importants.

La glande doit être abordée par une large incision transversale pour pouvoir, après ligature du pédicule supérieur, des Veines Moyennes (si elles existent) et des gros troncs veineux Thyroïdiens Inférieurs (qui sont constants), — atteindre les lobes sans les luxer, sans tirailler les plexus nerveux peri-vasculaires (BERARD), et aussi les réséquer sous le contrôle de la vue. Il importe en effet, — d'une part de réduire à leur minimum les manœuvres brutales cause certaine de *shock* et d'accidents toxiques (BALDENWECK), — d'autre part, de procéder à une ablation aussi complète que possible du tissu thyroïdien (SYLVAIN BLONDIN et PIERRE SOULIE).

L'étendue de l'exérèse est en effet capitale. MM. ROUSSY, HUGUENIN et WELTI, étudiant la structure histologique de ce qui restait du corps thyroïde après thyroïdectomie subtotale, re-

marquèrent qu'à peu de choses près cette thyroïde restante avait la même structure que les lobes thyroïdiens enlevés au plus fort de la maladie, sans qu'il puisse s'agir d'hyperplasie compensatrice. Ce paradoxe entre la disparition des signes cliniques et la persistance sur un moignon thyroïdien, de lésions typiques, est très important. Il doit en effet faire admettre, comme le veulent ces auteurs, que « l'acte de la chirurgie dans le Goitre Exophtalmique est d'ordre quantitatif, la sécrétion thyroïdienne n'étant pas anormale mais exagérée (il ne s'agit pas de thyrotoxicose mais d'hyperthyroïse) et le chirurgien doit, pour obtenir la guérison, enlever assez de tissu thyroïdien pour que le taux de la sécrétion soit ramené à la normale ».

Dans le cas qui nous occupe, la lobectomie ne répond qu'à des indications d'urgence tout à fait exceptionnelles car « il est remarquable de voir que, dans cette opération délicate, longue, une fois la lobectomie exécutée d'un côté, l'ablation de l'autre lobe se présente dans des conditions techniques de facilité extrême. La durée de l'intervention n'est guère augmentée que de quelques minutes et si l'état n'est pas inquiétant, on peut réaliser une véritable thyroïdectomie subtotale en un temps. La qualité des résultats récompense le chirurgien de sa ténacité et le malade apprécie la suppression d'un deuxième temps opératoire (SYLVAIN BLONDIN et PIERRE SOULIE).

En ce qui concerne la thyroïdectomie totale préconisée par l'école américaine (CRILE), puis longuement étudiée en France par l'école lyonnaise (BERARD), M. WELTI qui, ainsi que MM. PETIT-DUTAILLIS et SYLVAIN BLONDIN, entr'autres, l'a réalisée plusieurs fois, n'en paraît pas systématiquement partisan. BARRAYA dans sa thèse toute récente y insiste : « pratiquer une thyroïdectomie totale d'emblée dans une Maladie de Basedow même compliquée d'asystolie, serait à l'heure actuelle manquer de bon sens puisque la subtotale donne avec une grande sécurité, des résultats parfaits dans la majorité des cas, à condition de ne pas la pratiquer trop tardivement et de faire une ablation très large, laissant toutefois du tissu thyroïdien aux points particulièrement dangereux tels :

— pour les parathyroïdes, les 2/3 inférieurs de la face postérieure.

— pour le Récurent, à la hauteur du ligament de Grüber, sur les flancs de la Trachée, en avant de ses bords latéraux.

La thyroïdectomie totale comporte en outre des séquelles qui peuvent être de traitement peu satisfaisant.

D'une façon générale, la thyroïdectomie subtotale a considérablement diminué de gravité et la mortalité post-opératoire, longtemps très élevée, tend à s'abaisser chaque jour.

En 1904 la clinique MAYO publiait une mortalité de 15 %. En 1910, alors que M. le professeur LENORMANT, d'après l'ensemble des statistiques, donnait une proportion de 6 %, — et EISELBERG, 11 %. PORTER (1923), TROELL (1925) et LANDAU (1927) donnaient de 10 à 13 %, BERARD et PEYCELON, 4,4 %. MM. PIERRE DUVAL et WELTI, dans une statistique récente portant sur 45 cas, relèvent une mortalité de 2,2 %. CRILE et MAYO accusent actuellement une mortalité inférieure à 1 %, — qu'atteignaient d'ailleurs récemment M. SYLVAIN BLONDIN ainsi que M. WELTI qui, sur 170 interventions, n'a eu qu'un seul décès.

Les résultats seuls nous important ici, nous ne ferons que mentionner les accidents ou incidents possibles.

Les fautes de techniques accusées sont très rares.

En ce qui concerne la mort opératoire, il nous a malheureusement été donné d'en observer un cas de très près (puisque nous donnions l'anesthésie) chez un malade qu'opérait notre maître M. BALDENWECK au nouvel Hôpital Beaujon. A la première incision du tissu thyroïdien, se produisit un état d'apnée qui dura quelques minutes, puis la respiration se rétablit et l'on poursuivit l'intervention. Comme le malade ne se réveillait pas, nous attendîmes pour appliquer de nouveau le masque. Les premiers symptômes du réveil nous firent reprendre l'anesthésie, mais à un chiffre très bas. Une nouvelle pause respiratoire se produisit, en même temps que le pouls commençait de faiblir malgré les tonicardiaques. L'intervention fut arrêtée et le malade transporté dans son lit, réchauffé, tonifié. Rien n'y fit. L'arythmie et le collapsus vasculaire progressèrent invinciblement, la respiration superficielle se ralentit et le malade mourut dans les premières heures de l'après-midi.

De pareils cas désastreux sont connus depuis longtemps (BONNET, REHN, KOCHER). Le rôle du thymus semble devoir être ici écarté, de

même que l'embolie gazeuse ou l'asphyxie aiguë. Nous ne serions pas éloignés de penser, quant à nous, à une Myocardie thyro-toxique succédant, malgré l'aspiration et le bistouri diathermique, à la décharge brutale de suc thyroïdien lors de l'incision. En toute bonne foi nous ne croyons donc pas devoir incriminer ici notre anesthésic, ni son principe. Notre maître M. BALDENWECK, répugne à l'introduction, une fois pour toutes, d'un toxique dans l'organisme, ceci malgré les travaux de son chef de clinique, M. LEROUX-ROBERT. Il a d'ailleurs, d'une façon générale, d'aussi bons résultats avec l'anesthésie au mélange de SCHLEICH qu'avec le Rectanol.

Signalons encore comme autre cause de mort, le syndrome d'Hyperthermie-Tachycardie-Agitation, — qui se termine le plus souvent fatalement, dans les 36 heures. Les injections endoveineuses de solution de Lugol donnent toutefois d'excellents résultats dans certains cas et permettent parfois de passer la période critique de la 12^e heure.

Les complications secondaires sont rares, les Hémorragies post-opératoires exceptionnelles. L'élévation thermique est, dans bien des cas, enrayée par le Lugol et les enveloppements froids. Le Myxoedème que l'on s'attendrait à voir survenir, est rare; tout au plus, observe-t-on quelques petits signes d'hypothyroïdisme qui régresseront seuls, ou très facilement par la médication opothérapique. C'est d'ailleurs là l'idéal quantitatif d'une bonne thyroïdectomie (PIERRE SOULIE).

En ce qui concerne la Tétanie, nous en avons vu deux cas chez notre Maître M. BALDENWECK, à la suite de thyroïdectomies quasi-totales. Ces 2 cas sont actuellement maintenus guéris par l'opothérapie parathyroïdienne et les injections veineuses de Chlorure de Calcium. Fait curieux, dont nous ne nous chargerons pas de tirer la leçon, ces deux malades ont vu leur exophtalmie rétrocéder à peu près complètement. M. BALDENWECK se demande s'il n'y aurait pas un rapport entre ces deux ordres de faits.

Nous signalerons enfin que la Tétanie post-opératoire peut causer des opacifications cristalliniennes. Sur 421 malades ayant subi une thyroïdectomie pour Goitre Exophtalmique, R. B. CATTEL a observé 16 cas de Tétanie. Sur ces 16 cas, 2 seulement furent atteints de Cataractes, mais celles-ci furent bilatérales. Elle se révélèrent de 12 à 18 mois après l'opération et mirent de 2 ans et demi à 3 ans à mûrir.

Si les statistiques de la Thyroïdectomie sont devenues si engageantes, le mérite en revient sans doute aux progrès de la technique opératoire, — surtout à la spécialisation de chirurgiens entraînés à la chirurgie du goitre, — enfin, à une minutieuse préparation du malade à l'intervention.

« La thyroïdectomie n'est pas une intervention d'urgence mais une opération qui doit être soigneusement préparée » (PETIT-DUTAILLIS et J. CH. BLOCH). Ces soins pré-opératoires sont actuellement bien connus :

- d'abord administration de di-iodo-tyrosine, ou plus généralement, de solution de Lugol, pendant au moins 15 jours (et plus si le Métabolisme tarde à s'abaisser), jusqu'au moment où se produit la rémission iodique des symptômes, moment optimum de l'intervention. Cette pratique a permis d'élargir le cadre des interventions chirurgicales et d'intervenir de façon plus radicale. Elle a surtout abaissé les statistiques de mortalité de 13 à 3 % (PORTES).
- repos absolu au lit, loin des soucis, des émotions de la vie habituelle, c'est-à-dire de préférence, dans une bonne clinique, calme et silencieuse. Peu de visites mais réconfort moral, distraction. Prolonger les heures de sommeil (hypnotiques, doux).
- régime lacto-végéto-fruitarien, hypotoxique.
- l'examen médical doit être discret (« il ne faut pas faire de science, » dit LIEK, mais guérir son malade »). Le médecin devra éviter tout sujet d'inquiétude à son malade. Celui-ci ne sera pas averti de la date de son intervention. On pourra éventuellement l'habituer, sous couleur d'examen, à la table d'opérations, voire au masque emplî à cette occasion, d'essences balsamiques.
- la dernière question qui se pose en effet est celle de l'anesthésie. WELTI conseille l'anesthésie locale à la Novocaïne complétée par quelques bouffées de protoxyde d'azote, précédée s'il y a lieu, d'une injection de Scopolamine-Morphine ou d'un lavement Chloro-Bromuré. LECENE opérait tous ses malades au Chloroforme ou au mélange de SCHLEICH sans qu'il y ait de répercussions fâcheuses sur les suites opératoires. C'est à cette pratique que se range

M. SYLVAIN BLONDIN qui estime un grand danger l'anesthésie locale chez ces malades pusillanimes et agités. Certains, en revanche, surtout en Allemagne, estimant que 10 morts sur 12 ont été observées chez des malades endormis à l'Ether, ont donné la préférence aux anesthésies rectales. CRILE enfin estime que la pratique de l'anesthésie locale a abaissé à elle seule la mortalité de 10 à 1 %.

L'essentiel, à notre avis, semble, avec une minutieuse préparation et une bonne technique, la surveillance attentive du malade pendant l'intervention :

- si le pouls vient à dépasser 130.
- Si apparaissent, dyspnée, arythmie ou agitation.

Stopper l'opération.

L'opéré devra enfin être laissé dans le calme le plus complet, que facilitera la morphine. Pansements à la glace, boissons abondantes, lavements froids. Il est surtout de première nécessité de continuer l'administration de Lugol sous peine d'assister à une nouvelle poussée d'hyperthyroïdie (Réaction post-iodique de STARR).

De ces thyroïdectomies, quel est le résultat sur l'exophtalmie?

Les chiffres sont variables car bien des auteurs se sont contentés de classer les résultats en « Complètes » « Satisfaisants » « Améliorés » ou « Echec ». Parmi les statistiques où l'exophtalmie a été explicitement mentionnée, nous relevons la *persistance de l'exophtalmie* dans :

40 %	des cas (PEMBERTON)
66 %	des cas (RIEDEL)
55 %	des cas (KRONLEIN)

Nous nous rendons bien compte de l'imprécision de pareils chiffres. L'exophtalmie a persisté, soit; mais quelle mensuration, quelle comparaison en ont été faites? La plus grande précision dans l'appréciation des résultats revient à R. B. CATTEL qui

- sur 364 malades opérés pour Goitre Exophtalmique a vu

- 50 % d'entre eux « guéris » de leur Exophtalmie et
- 13 % « améliorés ».

R. B. CATTEL précise même que

- dans 73 % des cas où l'exophtalmie disparut après l'opération, ce fut dans les trois premiers mois.

Plus l'exophtalmie d'ailleurs est ancienne, plus les chances de guérison sont diminuées, et il semble bien que « le meilleur traitement de l'exophtalmie Basedowienne consiste en un diagnostic précoce et un traitement au stade où les troubles oculaires sont encore peu importants ».

« Messieurs les Médecins, disait déjà KOCHER, envoyez-nous de bonne heure vos Goîtres Exophtalmiques; nous vous les renverrons après l'opération et nous aurons, les uns et les autres, de bien meilleurs résultats. »

Dans bien des cas, pour ne pas parler de ceux où elle aura augmenté, l'exophtalmie n'aura pas varié : une fois sur deux environ après traitement chirurgical, — certainement davantage après les autres traitements. Il est rare enfin qu'elle ait régressé au point de disparaître complètement; c'est là notion ancienne sur laquelle MM. FAURE-BEAULIEU, puis JUSTIN-BESANÇON ont insisté.

CES EXOPHTALMIES RESIDUELLES, avons-nous dit, posent un triple problème : clinique, expérimental, thérapeutique. (M. JUSTIN-BESANÇON.)

Cliniquement, elles s'observent après cure efficace de l'hyperthyroïdie, c'est-à-dire chez un malade ne présentant plus depuis un temps suffisant, ni amaigrissement, ni élévation du Métabolisme Basal, ni même, le plus souvent, tachycardie. Dans la plupart des cas, elles sont extrêmement tenaces et persistantes. Associées aux autres signes oculaires de la Maladie de Basedow, elles sont souvent d'une intensité impressionnante, et Mme SCHIFF-WERTHEIMER qui les a particulièrement étudiées, a vu, aux Quinze-Vingts, une malade venir solliciter une blepharorrhaphie, près de dix ans après un traitement radiothérapique qui avait pourtant fait disparaître absolument tous les

autres troubles de la série Basedowienne et amené le Métabolisme à la normale.

La malade dont nous brossions à grands traits l'observation, page 139, avait à la fois un Métabolisme Basal de — 27 % et une exophtalmie de 22 et 23 millimètres.

Le problème expérimental a été étudié en ses lieu et place (voir p. 99 et la suite).

Aussi bien, la conclusion thérapeutique nous est-elle pareillement connue, à savoir l'immense intérêt de mettre en œuvre les substances sympatholytiques du groupe de l'Yohimbine, pour réduire les exophtalmies de type Basedowien et essentiellement les exophtalmies rebelles à un traitement efficace de l'hyperthyroïdie.

II. — Traitement du syndrome sympathique

Encore ce traitement de l'hyperthyroïdie aura-t-il dû être complété par une médication destinée à régulariser le déséquilibre du système vago-sympathique. La thérapeutique à appliquer, écrivent MM. MARCEL LABBE et GILBERT-DREYFUS, sera de longue haleine, variable selon les troubles fonctionnels prédominants et les résultats de l'épreuve de Danielopolu.

Les moyens d'action directe sur le système végétatif peuvent être rangés sous trois rubriques :

- les modificateurs du tonus du vague.
- les sédatifs du Sympathique.
- les calmants de l'hyperexcitabilité nerveuse générale.

Les Médications de ce dernier groupe seront dans tous les cas mises en œuvre; celles du premier seront exceptionnellement indiquées. Quant aux sédatifs du système sympathique, très souvent de mise simultanément ou consécutivement au traitement de l'hyperthyroïdie, ils constitueront en tout cas le fond du traitement des SYNDROMES PARA-BASEDOWIENS, syndromes « n'offrant pas de gravité réelle, mais souvent plus longs et plus difficiles à guérir qu'une Maladie de Basedow franche ».

1° *En cas d'Hypervagotonie*, on conseillera donc (MM. MARCEL LABBE et GILBERT-DREYFUS) le Sulfate d'Atropine (de 1/4 à 1 milligramme) ou plus simplement la Belladone.

Pilules de Trousseau (dosées à 1 centigramme de poudre et d'extrait de Belladone) : 2 à 4 par jour.

Ou bien :

Teinture de Belladone	ââ QS.
Teinture de Jusquiame	
de XX à XXX gouttes par jour.	

2° *Les Sédatifs du Sympathique.*

Au premier rang, *l'Eserine*, que MM. MARCEL LABBE et GILBERT-DREYFUS recommandent d'employer suivant la formule de MOUTIER :

Salicylate neutre d'Eserine	Un centigramme.
Glycérine neutre	3,5 centimètres-cube.
Eau distillée	1,5 centimètres-cube.
Alcool à 95°	QS pour 10 centimètres-cubes.
de X à XX gouttes	

(Selon un rythme croissant) à chacun des trois repas).

(1 gramme ou L gouttes de cette solution renferment 1 milligramme de Salicylate d'Esérine.)

On peut aussi la prescrire,

- soit en granules dosées à 1 milligramme;
- soit en injections hypodermiques dosées à 1 milligramme par cc.

La Générésine est préférée de certains auteurs. Physiologiquement et chimiquement très voisine de l'Esérine, elle est, comme elle, extraite de la Fève de Calabar, mais sa toxicité est relativement faible. Le sel le plus utilisé en est le Salicylate que l'on prescrit

- soit en solution aqueuse au millième (dont XX gouttes renferment 1 milligramme de principe actif);
- soit en Granules au demi-milligramme.

On commence le traitement par un demi-milligramme avant chacun des deux repas puis, si les résultats obtenus sont insuffisants, on augmente de 1 ou 2 milligrammes par jour, par doses

fractionnées; la médication peut être continuée dix à quinze jours, à cette dose de 2 à 3 milligrammes, sans inconvénients tant que ne surviennent pas de courbature lombaire ou de troubles digestifs.

Certains auteurs leur préfèrent le *Tartrate d'Ergotamine*; antagoniste de l'Adrénaline; cet alcaloïde qui a pu donner de bons résultats à l'étranger, n'a aucune action sur l'Exophtalmie; divers accidents ont en outre été signalés pour des doses normales du médicament, et même pour des doses infra-normales. « L'Ergotamine offre des inconvénients que ne compense point la valeur de ses résultats. » (MM. MARCEL LABBE et GILBERT-DREYFUS.)

3° *Les médications calmantes générales* consisteront d'abord en une série d'excellentes préparations à base de Passiflore, de Cratoegus, de Saule blanc, de Ballotte Fétide, d'Anémone, etc. sous forme d'extraits, d'intrails ou de teintures.

Les Bromures pourront être prescrits de la façon suivante :

Bromure de Potassium	
Bromure de Sodium	ââ 10 grs.
Bromure d'Ammonium	
Sirop d'Ecorces d'Oranges Amères	50 grs.
Eau	QS pour 150 cc.
trois cuillerées à café par jour.	

La Valérianate de Quinine (0,50 à 1 gramme) est également un bon sédatif.

Notre maître M. O. CROUZON recommande :

Extrait fluide de Valériane	40 gr.
Teinture de Valériane	ââ 15 grs.
Sirop de Menthe	
Sirop de Sucre	QS pour 150 cc.
trois cuillerées à café par jour.	

La plus large place, pour MM. MARCEL LABBE et GILBERT-DREYFUS, est à faire aux *barbituriques* qu'ils utilisent avec succès à la dose de 1 centigramme ou 1 centigramme 1/2, trois ou quatre fois par jour, par prises espacées.

Pour calmer l'hyperexcitabilité nerveuse, les mêmes auteurs formulent en premier lieu des prescriptions d'hygiène et de diététique générale : aération, exercice physique rationnel, hydrothérapie calmante, longues heures de repos au lit, chaise longue après chaque **repas, alimentation simple, saine** et substantielle (suppression du café, de l'alcool, des mets excitants et épicés, des sauces relevées, de la cuisine indigeste, etc.) (1).

Des saisons sédatives à Divonne, Nérès, Bourbon-Lancy (2) enfin seront, dans les limites du possible, conseillées.

En somme, puisque nous avons développé ce chapitre en vue surtout des Syndromes Para-Basedowiens, « dans nombre de cas, on atténue plutôt qu'on ne fait disparaître la dystonie végétative; sous l'influence des médicaments sédatifs (dont le plus approprié peut n'être découvert qu'après plusieurs essais infructueux), sous l'influence du repos moral et physique, les troubles s'amendent; mais ils reparaissent à la moindre occasion. Certains malades rebelles sont pendant des années les hôtes des maisons de santé et des villes d'eaux. Il en est heureusement d'autres qui réagissent nettement à la médication sédative et qui guérissent complètement. Dans tous les cas, il ne faut jamais désespérer. Les

(1) « Il semble, en effet, écrit CARREL (« l'Homme, cet inconnu ») que le système autonome soit devenu moins capable de protéger le cœur, l'estomac, l'intestin et les glandes contre les émotions de l'existence. Dans les dangers et la brutalité de la vie primitive, il était suffisant. Mais il ne résiste pas aux chocs incessants de la vie moderne.. Chose étrange, nous nous accommodons sans souffrir à la plupart des conditions de la vie moderne. Mais cette accommodation provoque des changements organiques et mentaux qui constituent une véritable détérioration de l'individu. »

(2) « Bourbonnensy » est un des divers lieux de bains chaulx qui comme Coderetz, Limous, Dast, Balleruc, Neris .. et mille aultres lieux ont inspiré à notre compatriote Maistre Alcofribas Nasier, ce savoureux passage que nous ne pouvons nous refuser le plaisir de citer : « Et m'esbahis grandement d'un tas de fols philosophes et medecins qui perdent temps à disputer dont vient la chaleur de ces dictes eaulx, ou si c'est à cause du baurach ou du soulfre ou de l'alun ou du salpêtre qui est dedans la minere, car ilz ne y font que ravasser, et mieulx leur vouldroit se aller froter le cul au panicault que de perdre ainsi le temps à disputer de ce dont ils ne savent l'origine : car la résolution est aysée, et n'en fault enquester davantage que lesdictz bains sont chaulx parce qu'ils sont yssus par une chauldepisse du bon Pantagruel. » (*Pantagruel*. Livre Deuxième, Chapitre XXXIII : « Comment Pantagruel feut malade, et la façon comment il guerit ».)

para-Basedowiens sont des sujets qu'il faut suivre longtemps et dont le traitement demande parfois de multiples tâtonnements et beaucoup de patience. » (GILBERT-DREYFUS.)

III. — Traitement de l'Exophtalmie

1° Ce sont les mauvais résultats si fréquents des autres thérapeutiques, en même temps que les arguments pathogéniques alors invoqués à la base de l'exophtalmie, qui ont prolongé la pratique des *interventions sur le Sympathique Cervical*, qu'il s'agisse de l'opération de JABOULAY (résection totale ou partielle du ganglion cervical supérieur et des 2 ou 3 centimètres sous-jacents) ou de l'opération de JONNESCO (résection totale du sympathique cervical et de ses trois ganglions). Leurs indications se sont en fait rapidement restreintes, de panacée qu'elles étaient primitivement, aux seules manifestations oculaires tardives.

Il y aurait, en effet, une action réelle et vraiment immédiate: les différents signes sont améliorés. La rétraction du globe oculaire est quasi constante. Il s'y ajoute ordinairement un rétrécissement de la fente palpébrale, un resserrement pupillaire, une vaso-dilatation passagère des vaisseaux conjonctivaux. Il n'y aurait jamais aucun trouble trophique du côté des yeux ou de la face après la sympathectomie.

Voici une observation de M. MARCEL LABBE, qui montre bien l'importance des résultats parfois obtenus :

Observation XXXIV. — Homme de 64 ans. Maladie de Basedow avec corps thyroïde de volume normal. exophtalmie intense. énucléation menaçante de l'œil ayant nécessité une suture des paupières (sans résultat aucun). tachycardie à 110, amaigrissement de 6 kilos. métabolisme basal à + 23,6 %.

Ni les traitements médicaux, ni la faradisation du sympathique n'avaient eu d'action dans ce cas. L'iode à la dose de 0 gr. 10 en eut une apide; la tachycardie disparut, le métabolisme basal revint à la normale; le poids augmenta pendant toute une année; mais l'exophtalmie resta toujours aussi accentuée.

C'est alors que la résection du sympathique cervical fut effectuée, sur notre conseil, par le professeur LERICHE. Elle amena une diminu-

tion notable de l'exophtalmie, mais non des autres symptômes (amaigrissement, élévation du Métabolisme Basal, tachycardie) qui durent une fois encore, être réfrénés par l'Iode.

Nous avons également trouvé dans la thèse de BENDERIT-TER deux observations récemment publiées par VIANNEY qui a pratiqué sur ses malades la résection de la partie supérieure de la chaîne sympathique cervicale sous anesthésie locale à l'Allocaïne Lumière à 1/200. Dans le premier cas, l'action est légère sur l'exophtalmie, nulle sur le goitre. Tachycardie et tremblement sont en revanche très sensiblement améliorés. L'état général se relève rapidement; par la suite, l'exophtalmie rétrocede encore un peu. Dans le second cas, le côté droit est d'abord opéré, il y a rétrocession nette de l'exophtalmie avec rétrécissement de la fente palpébrale. Trois mois plus tard, l'intervention pratiquée du côté gauche amena le même succès.

Beaucoup d'auteurs ont également suivi cette méthode et l'on pourrait citer plusieurs observations de M. le professeur JEAN-NENEY.

Mais la Sympathectomie n'est pas toujours couronnée de succès.

CARRE, KOCHER, KURTIS entre autres n'en ont pas obtenu de bons résultats. Nous donnerons ci-dessous une observation rapportée par M. le professeur MARCEL LABBE qui montre en outre que la section du sympathique cervical, même entre les mains les plus habiles n'est pas toujours inoffensive :

Observation XXXV. — Dans un autre cas de Maladie de Basedow où la thyroïdectomie pratiquée par M. LEIBOVICI avait abaissé le Métabolisme Basal à + 12 % et fait disparaître tous les symptômes hormis l'exophtalmie, la sympathectomie unilatérale pratiquée par M. le professeur LERICHE fut inopérante. Bien plus, trois ans après l'acte chirurgical, l'œil du côté opéré est nettement plus saillant que l'autre. Enfin, l'opération a été suivie d'une paralysie du Nerf Spinal qui a duré plus d'une année.

On pourrait dire avec M. JUSTIN-BESANÇON « qu'on est presque étonné de ne pas la voir toujours réduire l'exophtalmie » puisqu'il en est expérimentalement ainsi. Mais à la réflexion, cela n'est pas tellement surprenant. Suivant chaque individu, la

disposition sympathique cervicale varie : condensation en un cordon, dispersion en plexus, indépendance totale ou accollement des filets au Pneumogastrique, prédominance des vaso-dilatateurs dans les racines de tel ou tel ganglion, etc. Il peut y avoir de telles différences d'un sujet à un autre qu'il ne faut pas s'étonner d'obtenir des guérisons durables avec une simple section chez les uns, des insuccès ou des récides avec une résection complète des ganglions sympathiques, chez d'autres.

Ces interventions qui peuvent être dangereuses sont donc loin d'avoir une efficacité certaine.

A moins enfin de considérer comme CHALLIER qu'il importe moins de détruire que de perturber, — ces interventions ne peuvent plus être considérées comme « pathogéniques ». Selon l'expression de M. JUSTIN-BESANÇON ce ne sont que de « simples tentatives orthopédiques », de simples pis-aller prothétiques, — au même titre que ces résections ostéo-plastiques modelantes de l'Orbite, actuellement abandonnées, et que nous ne ferons que citer.

2° Parmi les méthodes tendant à remonter à la cause de l'Exophtalmie, nous mentionnerons — sans plus — les *Méthodes Sympathicothérapiques*, tant par voie nasale que par acupuncture. Notre ignorance de la question est actuellement entière, mais nous pensons qu'il y a là matière à études consciencieuses et scientifiques.

3° Le traitement actuellement de beaucoup le plus efficace, entièrement anodin, aisément praticable, est basé sur l'emploi des *Médicaments Sympatholytiques*, fruit des recherches et des observations de M. le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON, et de ses collaborateurs, recherches et observations consignées au long de cette thèse.

Aussi laisserons-nous dorénavant la parole à M. JUSTIN-BESANÇON :

« Le deuxième traitement, écrit-il, est basé sur l'emploi des Sympatholytiques. C'est seulement, ne l'oublions pas, un traitement symptomatique de l'excitation du sympathique orbitaire, au

même titre que la belladone est un traitement symptomatique de l'hypertonie du tractus digestif.

1° *Les Médicaments* : Nous avons utilisé essentiellement les alcaloïdes du groupe de l'Yohimbine. Il est indispensable de n'employer que des yohimbines soumises au contrôle biologique, et efficaces contre l'exophtalmie éphédrinique chez le chien, tout en étant peu toxiques. Les isomères dextrogyres donnent lieu à certains phénomènes d'intolérance : troubles digestifs (nausées) et nerveux (tendances à l'insomnie). L'isomère levogyre, la Corynanthine, est, au contraire, très bien toléré.

Ces médicaments exposent à l'accoutumance, en ce sens qu'après quelques semaines ou quelques mois, les mêmes doses ne semblent pas produire les mêmes effets.

Notons que ces yohimbines ne produisent aucun effet génital, ni à faibles, ni à fortes doses (contrairement, ajouterons-nous, à l'assertion de certain fabricant d'Yohimbine du commerce, qui conseille les fortes doses pour éviter les désagréments inhérents aux petites).

(MM. FOURNEAU et BOVET, Mlle JEANNE LEVY ont préparé des sympatholytiques synthétiques qui pourront peut-être remplacer l'yohimbine et auront l'avantage de posséder une activité plus constante. Nous les avons indiqués page 122.

M. JUSTIN-BESANÇON et Mlle D. KOHLER en poursuivent actuellement l'étude expérimentale. Ils ne sont pas encore appliqués à la clinique.)

2° *Posologie* : La voie d'administration la plus pratique de l'Yohimbine est la voie buccale. Nous donnons aux malades des cachets dosés à 2 centigrammes d'alcaloïde, en nombre progressif jusqu'à atteindre 5 cachets par jour, soit 10 centigrammes.

Le traitement doit être continué de façon ininterrompue pendant quatre à six mois. Après ce temps, il est poursuivi avec des interruptions d'une quinzaine tous les deux ou trois mois.

3° *L'indication* majeure de ce traitement sympatholytique est réalisée par les exophtalmies résiduelles des malades dont l'hyperthyroïdie a été efficacement effacée et, cas plus rare, par les Exophtalmies de type Basedowien sans hyperthyroïdie.

4° Plus précoce a été le traitement, meilleurs sont les *résultats*. Mais la médication sympatholytique conserve une action incontestable, même pour des exophtalmies Basedowiennes très anciennes, datant de dix et quinze ans. Cependant, dans ces cas anciens, l'organisation fibro-graisseuse retro-bulbaire en limite beaucoup les effets.

Les résultats dûment suivis sous le contrôle de l'exophtalmomètre et de la photographie (cf.), pendant plusieurs années, se répartissent actuellement en trois groupes :

1. — Dans un premier groupe, de bons résultats : l'exophtalmie disparaît totalement en huit à dix mois. Tantôt cette régression persiste et le traitement Yohimbinique cesse d'être utile, tantôt les cures d'entretien sont nécessaires.

Dans les 3 cas de diplopie (Observations I, II et III, pages 38 et 39) étudiés avec Mme SCHIFF-WERTHEIMER, nous avons obtenu la régression totale ou partielle de ce symptôme gênant.

(Dans le cas de cette autre diplopie (*Observation XXX*, page 139) une seule semaine de traitement ambulatoire par 3 cachets de 2 centigrammes d'Yohimbine pro die, amena une rétrocession de 2 millimètres pour un œil, 3 1/2 pour l'autre.)

2. — Dans un second groupe se placent les résultats bons mais incomplets. Pendant quelques mois, la courbe exophtalmométrique s'abaisse, puis s'arrête à un chiffre au-dessous duquel elle ne descend pas. Cet effet partiel est en pratique très intéressant quand il s'agit d'exophtalmie monstrueuse mettant la cornée en danger. Depuis que nous avons à notre disposition ce traitement yohimbinique nous n'avons plus eu à faire pratiquer une seule blépharorrhaphie.

3. — Enfin nous tenons essentiellement à souligner que nous avons observé des échecs thérapeutiques chez quelques sujets, avec des yohimbines possédant pourtant une efficacité expérimentale incontestable et agissant sur d'autres malades; il y a là une question fort intéressante du point de vue physio-pathologique. » M. JUSTIN-BESANÇON.)



*Rétrocession d'une exophtalmie Basedowienne
sous l'influence d'un traitement Yohimbinique.*
(Photographie extraite de l'article de M. Justin-Besançon,
in Presse Médicale n° 6, 18 janvier 1936.)

IV. — Traitement des complications

Ce que nous venons de dire nous permettra d'être très bref quant au *Traitement des complications oculaires*. (« Depuis que nous avons à notre disposition ce traitement yohimbinique, nous n'avons plus eu à faire pratiquer une seule blépharorrhaphie. »)

1° A la Tarsorrhaphie Médiane en effet qui peut former une barrière contre laquelle la cornée à protéger peut au contraire buter, s'ulcérer et se perforer, on préfère généralement, lorsqu'on y doit recourir, la Canthorrhaphie, où la suture est localisée seulement au tiers externe de la fente palpébrale. Imaginée par WALTHER, sa technique est très simple. Il suffit d'aviver les bords libres en respectant la lèvre ciliaire sur l'étendue voulue, puis d'appliquer deux ou trois points de suture. On immobilise les paupières par bandage ouaté compressif; les fils sont enlevés dès le troisième ou le quatrième jour. Lorsqu'on vient à désunir les paupières, ce qui est affaire d'un simple coup de ciseaux, les bords libres reprennent leur aspect normal.

De façon plus élégante, on peut pratiquer (TERSON) un allongement du Releveur de la Paupière par entaille externe jusqu'à la conjonctive exclusivement, ou par taille d'une languette dont l'extrémité supérieure est fixée au bord supérieur du tarse, à la place où s'insérerait le releveur libéré de toute son insertion normale. On permet ainsi aux paupières d'arriver en contact sans difficulté. Il sera ultérieurement facile de remédier à la ptose persistante, complication qui n'est pas à mettre en balance avec les lésions si graves parfois observées.

2° De ces lésions cornéennes, nous ne ferons enfin que donner un aperçu thérapeutique : on sait l'emploi de la Pommade à l'Oxyde Jaune de Mercure, des injections sous-conjonctivales de Bleu de Méthylène, les lavages du canal lacrymal au Nitrate d'Argent, la désinfection de la bouche et du nez. Les injections intra-veineuses de Cyanure de Mercure sont souvent recommandées; la sérothérapie anti-pneumococcique, la vaccination anti-pyogène ou autre, souvent indiquée.

En cas de participation irienne, les collyres à l'atropine seront instillés en surveillant le tonus du globe.

La présence d'Hypopyon sera justiciable de l'opération de SEAMISCH.

En dernier ressort, l'Enucléation pourra s'imposer.

Répetons simplement pour terminer que ce sont là extrémités qui doivent devenir de plus en plus exceptionnelles. Un diagnostic précis de la variété du syndrome Basedowien en cause, un traitement précoce et bien dirigé, la mise en œuvre des médications sympatholytiques enfin, doivent actuellement guérir le malade et, sauf exceptions, éviter même la Tarsorrhaphie.

CONCLUSIONS

I. — Au cours des âges, les notions concernant le Goitre Exophtalmique se sont peu à peu modifiées. Considérée d'abord comme un phénomène à part, l'exophtalmie a, par la suite, été rattachée au goitre qui l'accompagne. Tel est le mérite de PARRY, de GRAVES, de BASEDOW. Les noms de TROUSSEAU et de CLAUDE BERNARD illustrent cette évolution.

Le mérite enfin de notre maître, M. le professeur MARCEL LABBE, fut de démembrer les Syndromes Basedowiens et d'établir la notion de Syndromes Para-Basedowiens qui peuvent être en tous points (hormis l'évolution) semblables au Goitre Exophtalmique (ou Maladie de Basedow vraie), mais relèvent exclusivement d'un déséquilibre vago-sympathique, sans qu'intervienne nulle hyperthyroïdie, ainsi qu'en témoigne un chiffre normal ou sub-normal du Métabolisme Basal.

II. — L'Exophtalmie de ces Syndromes Basedowiens et Para-Basedowiens est en effet indépendante de l'hyperthyroïdie. C'est une variété bien définie d'exophtalmie : généralement bilatérale, elle est axile, réductible et variable. Nullement inflammatoire, elle ne s'accompagne en outre ni d'œdème orbito-palpébral, ni de stase rétinienne, ni de stase rétro-oculaire, ni d'hypertonie du globe, ni de troubles visuels subjectifs. Ce n'est enfin et surtout pas une Exophtalmo-Mydriase.

Elle est en général associée à un certain nombre de signes oculaires actuellement bien classiques, parmi lesquels les Paralyties de la Musculature Extrinsèque sont exceptionnelles, mais d'un gros intérêt pathogénique.

III. — Le diagnostic d'Exophtalmie est généralement facile. L'absence de mydriase exclut une excitation directe du Sympathique Cervical. Bien que des exophtalmies de type Basedowien

aient été signalées au cours ou au décours de lésions ou troubles encéphaliques ou hypophysaires, on est généralement très vite amené au diagnostic d'« exophtalmie manifestation d'un Syndrome Basedowien ».

La mesure du Métabolisme de Base indiquera alors le degré d'activité du corps thyroïde. Exagérée, il s'agira bien d'une Maladie de Basedow. Normale ou subnormale, il ne pourra s'agir que d'un déséquilibre neuro-végétatif. Une étude complète du malade (tests pharmacodynamiques notamment) montrera les modalités et le sens de cette perturbation.

IV. — Si la gravité de la Maladie de Basedow influe peu sur l'exophtalmie, celle-ci peut en revanche entraîner de graves complications. Les complications cornéennes (dont la pathogénie est vraisemblablement complexe) peuvent aboutir à d'importants troubles de la vision, voire à la perte d'un ou des deux yeux, — à la mort.

V. — On a longtemps et successivement invoqué pour déterminisme de cette exophtalmie Basedowienne, un développement exagéré du tissu adipeux rétro-oculaire, une augmentation des liquides intra-oculaires, une gêne de la circulation orbitaire. Il semble bien démontré à l'heure actuelle qu'il faille chercher la raison de cette protrusion dans une contracture de la musculature lisse extra-oculaire (Muscle de Landström ou autre) habituellement confondue avec la Capsule de Tenon.

VI. — Il ne peut donc s'agir que d'une excitation sympathique. L'excitation directe du Sympathique Cervical ne peut être en cause puisque déterminant une Exophtalmo-Mydriase avec augmentation du tonus du globe et œdème orbito-palpébral. L'hyperthyroïdie, on le sait, n'est ni nécessaire ni suffisante à produire pareilles exophtalmies; elle n'a qu'un rôle adjuvant. Une excitation locale ou générale de l'Ortho-Sympathique n'en est pas davantage capable. L'expérimentation pharmacodynamique de M. le professeur-agrégé JUSTIN-BESANÇON, de Mlle D. KOHLER, de Mme SCHIFF-WERTHEIMER et de M. PIERRE SOULIE a en réalité démontré l'individualité pharmacologique, donc physiologique, complète, des terminaisons sympathiques motrices des fibres lisses produisant l'exorbitis, en

mettant en relief leurs affinités électives à certains poisons sympathomimétiques, et à certains d'entre eux seulement (Ephédrine par exemple). Elle a vérifié l'action favorisante, mais ni nécessaire, ni suffisante, de la Thyroxine, et montré que cet extrait s'opposait à la mydriase. Toutes ces exophtalmies enfin ont rétrocedé expérimentalement par injection de substances sympatholytiques (Yohimbine, essentiellement).

De véritables traitements expérimentaux ont enfin été entrepris à la suite de ces expériences, chez l'homme, par association de ces diverses substances. Ils en ont vérifié les données.

VII. — On est ainsi conduit à admettre que chez les Basedowiens, les muscles lisses orbitaires à innervation sympathique sont excités par une hormone sympathomimétique synergique de la Thyroxine, et qui pourrait fort bien avoir une parenté chimique avec celle-ci et l'Adrénaline, la Tyramine ou l'Ephédrine, toutes substances qui peuvent dériver d'un noyau Tyrosinique commun.

L'origine de cette hormone a été suspectée dans la Thyroïde, les Surrénales, l'ante-Hypophyse. Des faits restent troublants. Il semble en définitive que de multiples contrôles s'exercent sur l'appareil de centrage du globe dans l'orbite. L'exophtalmie, qui n'est en somme qu'un symptôme, pourrait fort bien ainsi ne pas reconnaître une pathogénie univoque.

VIII. — Le premier traitement à mettre en œuvre est le traitement de l'hyperthyroïdie quand elle existe. Traitement médical d'abord, radiothérapique ou mieux chirurgical (thyroïdectomie subtotale) si besoin est ensuite. Les exophtalmies résiduelles sont très fréquentes. Une correction du déséquilibre neuro-végétatif s'impose dans tous ces cas; elle est seule indiquée et efficace en cas de Para-Basedow. Les succès de la Sympathectomie trop aléatoire et dangereuse ne peuvent dorénavant entrer en ligne de compte avec la médication par l'Yohimbine mise au point par M. le professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON, conclusion des recherches que nous avons relatées; — traitement imparfait, certes, mais actuellement le meilleur et suffisamment actif pour que son auteur n'ait plus eu à faire pratiquer une seule Blépharorrhaphie depuis qu'il l'a à sa disposition.

1^{er} Mai 1937.

Vu : *Le Président de Thèse,*
MAURICE VILLARET.

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,*
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer : *Le Recteur de l'Académie de Paris,*
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

A

1. ACHARD : *Le Syndrome Basedowien* (Prog. Med. 1922, N° 20-25).
2. ALAJOUANINE, G. BOUDIN et R. MARIE : *Sur l'association de Maladie de Parkinson post-encéphalitique et de Maladie de Basedow* (Soc. Méd. Hôp. Paris 23-XII-32, p. 170).
3. ALAMARTINE : *Le Goitre Exophtalmique* (Thèse Lyon, 1910).
4. ALEANI : *Recherches sur l'action thyroïdienne de l'hormone hypophysaire* (Soc. medico-chir. Pavie, 1934, p. 859).
5. ANDERSSON : *Ein Fall von Schweren exophthalmus auf grund von Morbus Basedow bei einem 69-jährigen Manne-Operiert nach Dollinger* (Acta ophth. X. 1932, p. 369).
6. AZERAD : *Sur la thérapeutique de l'Hyperthyroïdie* (Bull. Med. 31-X-36, N° 44).

B

7. P. BAILLIART : *Signes Oculaires du Goitre Exophtalmique* (in P. M. C. de MM. Couvelaire, Lemierre et Lenormant, t. IV, p. 145).
Le rôle du Sympathique en pathologie oculaire (Rapport Soc. Opht. 9-V-27).
L'exophtalmie (la Prat. Med. Française, juin 1936, A et B, p. 369).
8. BARRAYA : *La Thyroïdectomie totale* (Thèse Paris 1936).
9. BARJOUX : *Opérations sur les ganglions sympathiques cervicaux pour Goitre Exophtalmique* (Thèse Lyon 1910).
10. BASTAI et DOGLIOTTI : *Hyperparathyroïdie et Syndromes angiospastiques* (P. M. 90, 10-XI-34).
11. BASTENIE : *Histophysiologie et Histopathologie de l'Hyperthyroïdie* (Rev. Fr. d'Endocr., Fév. 1934); (Le Scalpel, 2-XI-35).
12. J. BAUER : *Recherches nouvelles sur l'hyperthyroïdisme* (P. M., 11, 5-II-36, p. 211).
13. BENDERITTER : *Sur l'exophtalmie de la Maladie de Basedow et sa pathogénie* (Thèse Bordeaux 1933).

14. M. BENOIT : *Relations entre la sécrétion thyroïdienne et la tension oculaire* (Bull. Soc. Opht. Paris, juillet 1928, p. 300).
15. BERARD et PEYCELON : *Traitement chirurgical de l'Hyperthyroïdisme* (Rapport XXI^e Cong. Français de Méd. Liège 1930).
16. BERARD, COLSON et RAPOMSKY : *Comment pratiquer la thyroïdectomie subtotale dans la Maladie de Basedow* (P. M. 34, 27-IV-35, p. 681).
17. J. BERKSON et W. M. BOOTHBY : *Studies of the energy of metabolism of normal individuals* (the Amer. Journ. of Physiology 116, N° 2, juillet 1936, p. 485).
18. BICKEL (Revue Médicale de la Suisse Romande, 10-VI-34).
19. W. M. BOOTHBY : *Disease of the Thyroid Gland* (Arch. of Int. Med. 56, juillet 1935).
20. W. M. BOOTHBY et A. C. DAVIS : *Treatment of postoperative parathyroid insufficiency* (Arch. of Int. Med., 58, juillet 1936, p. 160).
21. W. M. BOOTHBY, J. BERKSON et H. L. DUNN : *Studies on the energy of metabolism of normal individuals* (the Amer. Journ. of physiology, 116, N° 2, juillet 1936, p. 468).
22. D. BOVET et P. MADERNI (C. R. Soc. Biol., 1933, t. 114, p. 98).
23. I BRAM : *Exophtalmic goiter is not goiter* (Amer Med., janvier 1930, p. 19).
24. BRANA : *Advanced stage of Basedow's exophtalmos and lago-phthalmos* (Gyo. 9-1-27).
25. BRODERSEN et HARBITZ (Acta Chir. Skand., t. LXI, fasc. 2, 22-XII-36).
26. BREDNOW : *Résultats des Rayons X dans le Goître Exophtalmique* (Münch Mediz. Woch, t. LXXVII, N° 3, 17-1-30).
27. BROWN-SEQUARD : *Leçons sur les nerfs vaso-moteurs, sur l'épilepsie et sur les actions réflexes normales et morbides* (1872).
28. BRUNELLI (la Vie médicale, 27-VII-34).
29. Chas. E. BRUNTON : *Studies in exophtalmos. The effect of certain sympathomimetic substances on the eye of the cat and dog* (Journ. of Physiology, 84, N° 3, 1935, p. 334).
Studies in exophtalmos. Retraction of the nictitating membrana and eyelids in the cat without dilatation of the pupill (Proc. Physiol. Soc., 18-V-35).
30. F. E. BURCH : *The exophtalmos of Graves Disease* (Minnesota Medecine, novembre 1929).

C

31. CANTILLO : *Hyperthyroïdisme et Réserve alcaline* (la Prensa Medica Argentina, N° 2, 10-I-34).
32. Alexis CARREL et Charles LINDBERG : *La Culture des Glandes thyroïdes entières* (Acad. des Sciences, 1-VII-35).
33. J. CASTAIGNE et J. CHAUMERLIAC : *Types cliniques différents de goître exophtalmique* (Journ. Med. Fr., t. XXII, N° 3, p. 85).
34. R. B. CATTEL : *Complications oculaires du goître exophtalmique* (Ann. of Surg., N° 2, août 1934, p. 284).

35. CHABE, JEANNENEY et LABEAU : *Rapport sur le traitement de la Maladie de Basedow* (Gaz. Hebd. des Sc. Med. de Bordeaux, N° 26, juin 1933).
36. CHAILLOUS : *Complications cornéennes graves au cours de la Maladie de Basedow* (Ann. Méd. Haïtienne, N° 5 et 6, mai et juin 1927).
37. CHALIER : *Traitement de la Maladie de Basedow par les opérations dirigées sur le Sympathique cervical* (XXV° Cong. Chir. 1912, p. 453).
Dé la résection partielle du sympathique cervical dans la Maladie de Basedow (Arch. Franco-Belges de Chir., Bruxelles, 1924, XXVII, p. 871).
A propos de la résection du sympathique cervical dans la Maladie de Basedow (Lyon Chir., 1925, XXII, p. 96).
38. CHARVAT : *Le Traitement non-chirurgical de la Maladie de Graves* (Sbornik Lekarsky, 34, 1932, Prague).
39. CHVOSTEK : *Pathogénie de la Maladie de Basedow* (Wiener Klin. Woch., 1914, XXVII, p. 141).
40. CLAIRBONE : *Ocular symptoms in exophthalmic goiter* (Journ. Am. Med. Ass. Chicago, 1920, LXXV, p. 851).
41. H. CLAUDE : *Maladies du Système Nerveux* (in Précis de Pathologie Interne, t. 2, p. 654).
42. CLERET : *Etudes sur le Pathogénie du Goitre Exophtalmique* (Thèse Paris, 1911).
43. C. F. CODE et H. E. ESSEX : *The Mechanism involved in the production of exophthalmos in the dog by vago-sympathetic stimulation* (Amer. Journ. Physiol., Avril 35).
44. Ed. COELHO : *Indications opératoires du Goitre Exophtalmique* (Prog. Med., N° 9, 1932).
45. Mlle COMERMA : *La di-iodo-tyrosine* (Thèse Paris, 1934).
46. J. COMMANDON (Film des expériences sur l'animal projeté au cours de la communication de MM. M. Labbé, M. Villaret, Justin-Besançon et P. Soulié à la séance de la Société de Biologie du 24-X-31).
47. W. B. COOKSEY et M. S. ROSENBLATT : *Experimental studies* (Arch. Med. Int., 42, juillet 28).
48. COPELLO (Prensa Medica Argentina, 21-XII-33).
49. COURTY et ANSEL : *Le traitement Chirurgical du Goitre Exophtalmique et des goitres avec hyperthyroïdie* (Paris, 1936).
50. G. CRILE : *Diagnostic and treatment of diseases of the thyroid gland* (Rapport au VII° Cong. Soc. Internat. Chirurgie, Varsovie, 1929).
51. G. CRILE et LOWER (Surg. Gyn. et Obst., février 1922, t. XXXIV, p. 258).
52. A. CROTTI : *Relationship of thyrotoxicosis to autonomic system* (Tr. Am. A. Study Goiter, 1933, p. 89).
53. O. P. CURTI : *Sympathico-Vagotonic Form of Parry-Basedow-Graves Disease from chronic Intestinal Toxemia* (Semana Med. I, janvier 26, 28, p. 225).

D

54. DANIELOPOLU et RADULESCO : *Methode hypoamphotonique à l'atropine. Traitement de certains syndromes végétatifs* (P. M. 101, 16-XII-36, p. 2035).
55. DAUTREBANDE : *Classification physio-pathologique des Goitres* (P. M., 1927, XXV, p. 97).
Physio-Pathologie de la Thyroïde (Rapport congrès Liège, 1930).
56. M. DEBRAY et DOMART : *Le Borate de Soude dans la Maladie de Basedow* (Soc. Therap., 9-1-35).
57. E. DELCOURT-BERNARD : *Revue expérimentale de l'action de la 3-5 di-iodo-tyrosine dans le traitement de l'hyperthyroïdie* (Rev. Belge Sciences Med., N° 1, janv. 34).
58. DELHERM et MOREL-KAHN : *Electro-Radiologie ou Chirurgie dans la Maladie de Basedow* (Monde Médical, 1-15 décembre 1931).
59. R. DINOLT : *Effect of extirpation of superior cervical ganglion on sympathetic innervated musculature of orbit in rats* (Arch. F. D. Ges., Physiol. 224, 1930, p. 619).
60. DROULT : *Hypophyse et Hyperthyroïdie* (Rev. Française d'Endocrinologie, avril 1934).
61. DUNHILL : *Traitement chirurgical du Goitre Exophtalmique* (The British Medical Journal, 1926, t. I, p. 557).
62. DUNPHY : *Treatment of the eyes in exophtalmic goiter* (Sug. Clin. Amer. Philadelphia, 1924, IV, I, p. 439).
63. DURR : *Unilateral exophtalmos in toxic goiter with report of cases* (Californ. West. Med., avril 1929, p. 233).
64. P. DUVAL et WELTI (Société de Chirurgie, février 1931).

E

65. J. P. EARNEST et W. W. SAGER : *Case of unilateral exophtalmos following thyroïdectomy* (Virginia M. Monthly, 57, mars 1931, p. 808).
66. H. EITEL : *Etude expérimentale de l'étiologie de la Maladie de Basedow* (Deutsch Zeit für Chir., N° 78, 10-III-34).
Thyroïde et système nerveux (Deut. Zeit. für Chir., t. 247, N° 9 et 10 septembre 1936, p. 575).
67. Mme J. ENSEÏME : *Sécrétions internes et Métabolismes* (Le Journal de Médecine de Lyon, t. 17, N° 394, 5-VI-36, p. 403).
68. ETIENNE et DROUET : *Le Traitement de la Maladie de Basedow en fonction de l'intervention de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie* (Bull. de l'Acad. de Med., t. 112, N° 26, 10-VII-34, p. 86).

F

69. FAURE-BEAULIEU et VELTER : *Exophtalmie unilatérale isolée ne faisant la preuve de son origine Basedowienne que par l'élévation du Métabolisme Basal* (Rev. de Neur., décembre 1929).
70. FEDELE NEGRO : *Le phénomène de la roue dentée dans les syndromes Basedowiens* (Rev. de Neur., t. I, N° 4, avril 1928, p. 502).
71. AyeH FEIGENBAUM : *De la localisation des symptômes palpébraux caractéristiques de la Maladie de Basedow* (XIV^e Cong. Internat. d'Ophthalmologie, Madrid, avril 1933, in P. M., 42, 27-V-33).
72. FERRANINI : *Il valore diagnostico della syndrome oculare della malattia di Flajani Basedow* (Rif. Med., septembre 1927, p. 841).
73. FIESSINGER : *Introduction à l'étude de la physio-pathologie endocrinienne.*
Corps thyroïde. L'Hypothyroïse et l'hyperthyroïse (Journ. Med. Fr., t. 25, N° 12, décembre 1936, p. 407 et 418).
74. E. FOURNEAU et D. BOVET (C. R. Soc. Biol., 1933, t. 113, p. 338).
75. FRANCO : *Les Para-thyroïdes* (Paris 1934).
76. C. H. FRAZIER : *Unilateral exophtalmos. A clinical report of 5 cases* (Surg. Clin. North America Phil., 1923, II, p. 281).
77. FUCHS : *Manuel d'Ophthalmologie* (t. 2, p. 766).

G

78. GALEZOWSKI : *Traité des Maladies des Yeux* (Paris, p. 881).
79. GALLY et MAX LEVY : *Radiothérapie de la Maladie de Basedow* (Soc. med. Hop. Paris, année LII, N° 8, mars 1936, p. 312).
80. GASTEIGER : *Über eine Seltene Augenveränderung bei Schilddrüsenstörungen* (Wien Klin. Wch. 44, 887, juillet 1931).
81. GAUDIER (Bull. et Mem. Soc. Nat. Chir., 1934, N° 9, p. 460).
82. GAUDISSERT et LARUELLE : *Le signe de de Graëfe, signe de localisation cérébrale* (Revue O. N. O., Cong. Bruxelles, juin 1930, p. 693).
83. GILBERT-DREYFUS : *L'hyperthyroïdisme et son traitement* (Thèse Paris, 1930).
84. GOETSCH : *Anesthésie au cyclopropane dans la thyroïdectomie* (Ann. of Surg. V. 104, N° 6, décembre 1936, p. 983).
85. D. GORDON : *Les Anti-Hormones* (Thèse Paris 1936).
86. GUNSETT, SEEGER, RITTER et SCHEIDER (Journ. de Radiol. et d'Electr., t. 19, N° 12, décembre 1935, p. 713).
87. I. GUTMAN : *De la localisation di-encéphalo-mésencéphalique des symptômes oculaires de la Maladie de Basedow* (Thèse Montpellier 1936). (P. M., 100, 12-XII-36, p. 2016).
88. GUY-LAROCHE et KLCTZ : *La di-iodo-tyrosine dans le traitement de la Maladie de Basedow* (P. M., 47, 13-VI-34, p. 955).

H

89. V. HAMET et VIGNES : *La Yohimbine* (P. M., 83, 16-X-26).
90. P. HARTMANN : *Etat de la pupille dans le syndrome de Basedow* (Thèse Paris 1908).
91. H. HARTMANN (Soc. de Chir., février 1931).
92. P. HARVIER : (in *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée*, de MM. Sergent, Ribadeau-Dumas et Baboneix, t. 9, p. 62).
(In *Précis de Trérapeutique* de MM. Carnot, Rathery et Harvier, t. 3).
93. HALLION et GAYET (Rev. de Biol. appliquée, N^{os} 1 et 2, 1935).
94. F. B. HEIN-HEIFETZ : *Über den kohlehydratstoffwechsel beim Basedow vor und nach der Schilddrusen extirpation* (Arch. f. Klin. Chir., 154, 1929, p. 367).
95. HERVLEY et M. B. MAWCULAR : *Exophthalmus* (J. Med. Soc. New-Jersey Orange, 1932, XIX, p. 77).
96. Axel M. HJORT : *Some physiological properties of certain N-Methylated B-phenylethylamines* (Journ. of Pharm. et Exp. Therap., septembre 1934, vol. 52, N^o 1, p. 101).
97. J. HOLST : *Über die pathobenetische Bedeutung der Veränderungen im Nervensystem beim Morbus Basedowi* (Acta Medica Skandinavia, Stockholm, 1923, p. 396).
A contribution to the pathogenesis of Basedow's disease (Acta Medica Skandinavia, Kristiania, 1924, Suppl. VII, 73).
98. HUCKEL : *Exophthalmos as a sign in adenoma of the thyroid* (the Med. Journ. of Australy, novembre 1928, N^o 21, p. 653).
99. HUGUET : *Le Traitement radiothérapique de la Maladie de Basedow* (Thèse Paris 1932).
100. H. T. HYMAN et Léo KESSEL : *Studies on exophthalmic goiter and the involuntary nervous system* (the Journ. of the A. M. A., 25-VI-27, N^o 26).

I

101. S. INGVAR : *Genesis of exophthalmos in exophthalmic goiter* (Svenska föreninvar. Med. förhandl, 29-IV-32, p. 301).

J

102. JABOULAY : *Chirurgie du Goitre et du Sympathique cervical* (1910).
103. JALET : *Des Complications cornéennes du Goitre Exophthalmique* (Thèse Lyon 1923).
104. JEANDELIZE : *Le champ visuel dans les syndromes hypophysaires* (Soc. Opht. de l'Est, 4-XI-34, p. 205).
105. JEANDELIZE, BRETAGNE et RICHARD : *Hémorragies récidivantes du vitré chez une Basedowienne* (Ann. d'Oculist., CLXI, 1924).

106. M. G. JEANNENAY : *De l'exophtalmie Basedowienne. Hémi-exophtalmie résiduelle après hémi-thyroïdectomie* (Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux; 6-X-30, in Journ. de Méd. de Bordeaux et du S. W., N° 30, 850, 20-XI-30).
De l'exophtalmie Basedowienne. Exophtalmie résiduelle unilatérale après hémi-thyroïdectomie (Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux, 20-X-32, in Gaz. Hebd. des Sciences Méd., N° 47, 20-XI-32).
Syndrome de Basedow après traitement thyroïdien (Soc. de Méd. et de Chir., 17-XI-32, in Gaz. Hebd. des Sciences Méd., 18-XII-32).
Exophtalmie à prédominance unilatérale du côté du goitre dans la Maladie de Basedow au début (2 observations); *Hémi-exophtalmie du côté de l'hémi-goitre* (Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux, 17-XI-32).
Un cas de Basedowisme après traitement thyroïdien (Gaz. Hebd. des Sciences Méd., 5-3-33).
107. JIRASEK (Rapport au Cong. Internat. de Chir. de Varsovie, 1929).
108. JOLTRAIN : *Action thérapeutique des sympathicolytiques de synthèse* (Paris-Médical, An. 26, N° 49, 5-XII-36, p. 422).
109. JORES (Klinische Wochenschrift, 8-IX-34).
110. L. JUSTIN-BESANÇON : *Les Exophtalmies résiduelles après traitement de l'hyperthyroïdie dans la Maladie de Basedow* (La Médecine, N° 10, juillet 1932, p. 518).
die de Basedow (La Prat. Méd. Française, N° 13, août 1932, p. 595).
 — *Les Exophtalmies de type Basedowien en dehors de la Maladie de Basedow* (La Prat. Méd. Française, N° 13, août 1932, p. 595).
 — *L'Exophtalmie Basedowienne; son intérêt physico-pathologique* (Journées Médicales Belges de Bruxelles 1935, in Bruxelles-Méd., N° 45, 8-IX-35).
 — *L'Exophtalmie Basedowienne; recherches cliniques et pathogéniques* (P.M., N° 6, 18-I-36, p. 105).
Les Sympatholytiques en thérapeutique générale (Paris-Médical, An. 26, N° 49, 5-XII-36, p. 415).
111. L. JUSTIN-BESANÇON, Mlle D. KOHLER, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et P. SOULIE : *Recherches expérimentales sur l'exophtalmie de type Basedowien* (Bull. et Mem. de la Soc. des Hôp. de Paris, N° 35, 4-XII-31, p. 1883).
112. L. JUSTIN-BESANÇON, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et P. SOULIE : *Les Bases physiologiques du traitement de l'Exophtalmie Basedowienne* (Prog. Méd., N° 50, 8-XII-32, p. 2113).
 — *De l'Exophtalmie Basedowienne* (Gaz. Méd. de France, N° 19, 15-X-32, p. 757).
113. L. JUSTIN-BESANÇON, D. BOVET, Mlle D. KOHLER et Mme SCHIFF-WERTHEIMER : *Action sur les exophtalmies expérimentales du diéthyl-aminométhyl-benzo-dioxane* (F. 883) et

de quelques composés voisins (C.R. Soc. Biol., t. 114, 2-XII-1933, p. 1082).

114. L. JUSTIN-BESANÇON, Mlle D. KOHLER et Mme SCHIFF-WERTHEIMER : *Etude clinique et pathogénique des exophtalmies de type Basedowien* (Journ. Méd. Français, t. XXII, N° 3, Mars 1934, p. 96).
115. L. JUSTIN-BESANÇON, D. BOVET et Mlle D. KOHLER : *Action anti-exophtalmique et myotique de la Corynanthine* (C.R. Soc. Biol., N° 118, 9-XI-35, p. 532).

K

116. M. KALT : *Rétraction de la paupière supérieure empêchant l'occlusion volontaire pour une exophtalmie modérée* (Soc. d'Opht., Paris, février 1926).
117. KENDALL : *L'isolement d'un principe actif iodé cristallisable, du corps thyroïde; sa nature chimique, son activité physiologique* (Transact. of the Ass. of Amer. Phys., 1915, XX, p. 420).
— *Le principe actif de la glande thyroïde* (The Journ. of the Aemr. Med. Assoc., 1918, LXXI, p. 871).
— *L'hormone thyroïdienne et ses rapports avec le Métabolisme Basal* (Transact. of the Ass. of Amer. Phys., 1918, XXXIII, p. 324).
118. KENDALL et STERBERG : *Composition chimique de la Thyroxine* (Journ. of Biological Chemistry, 1919, XXXIX, p. 125).
119. KLOSE et HELLWIG : *La Résection du sympathique cervical est-elle une opération efficace dans la Maladie de Basedow ?* (Klin. Woch. 2-IV-23, vol. 2, N° 14, p. 627).
120. KLOTZ : *Contribution à la dystonie végétative* (Münch. Mediz. Wochenschrift, An. 83, N° 45, 6-XI-36, p. 1830).

L

121. M. LABBE : *Diagnostic des syndromes thyroïdiens* (P.M., N° 65, 14-VIII-26, p. 1024).
— *Les formes diverses du goître* (La Prat. Méd. Française, 1927, 8, 155. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29-VI-1928).
— *Le syndrome sympathique para-Basedowien* (Journ. Méd. Français, t. XXII, N° 3, mars 1934, p. 79. — Conc. Méd., N° 42, 18-X-36, p. 2947).
122. M. LABBE, H. LABBE, F. NEPVEUX : *L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée chez les Basedowiens* (C.R. Soc. Biol. 1922, t. LXXXVI, p. 1014).
123. M. LABBE et STEVENIN : *Le Métabolisme Basal* (Paris, 1929).
124. M. LABBE, AZERAD et GILBERT-DREYFUS : *Manifestations neuro-végétatives d'allure Basedowiforme : le Syndrome para-Basedowien* (Société Méd. des Hôp. de Paris, 14-III-30, p. 445).
125. M. LABBE, AZERAD et I. SOLOMON : *Le système neuro-végé-*

- tatif et la Maladie de Basedow* (Ann. de Méd., t. XXIX, N° 3, Mars 1931, p. 271).
126. M. LABBE, R. BOULIN, JUSTIN-BESANÇON et P. SOULIE : *Sur une malade présentant des perturbations neuro-végétatives et humorales* (Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N° 12, 27-III-31, p. 564).
127. M. LABBE, M. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, Mme SCHIFF-WERTHEIMER, Mlle D. KOHLER et P. SOULIE : *Recherches préliminaires sur certaines protrusions du globe oculaire et en particulier sur l'exophtalmie Basedowienne* (C.R. Séances Acad. Sciences, t. 193, 27-VII-31, p. 260).
— *Sur les méthodes d'étude des exophtalmies expérimentales* (C.R. Séances Soc. de Biol., 24-X-31).
128. M. LABBE, M. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et P. SOULIE : *Etudes sur la pathogénie des exophtalmies de type Basedowien* (Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. de Paris, N° 35, 11-XII-31, p. 1897).
129. M. LABBE, R. BOULIN, AZERAD et JUSTIN-BESANÇON : *Exophtalmie et goitres congénitaux sans hyperthyroïdie* (Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. de Paris, N° 19, 27-V-32, p. 852).
130. M. LABBE, M. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et Mme SCHIFF-WERTHEIMER : *La pathogénie de l'exophtalmie Basedowienne et son traitement* (Bull. Acad. Méd., 3^e série, t. 110, 19-XII-33, p. 730).
— *Recherches sur la pathogénie de l'exophtalmie Basedowienne et son traitement* (Journ. Méd. Paris, N° 3, 18-1-34, 57).
131. M. LABBE et AZERAD : *Traitement chirurgical de la Maladie de Basedow* (Soc. Chir., janvier 1931).
— *Traitement chirurgical de la Maladie de Basedow* (Ann. de Méd., t. XXIX, N° 3, mars 1931, p. 234).
— *Traitement chirurgical de la Maladie de Basedow* (Soc. Méd. Hôp. de Paris, juillet 1932).
— *Traitement des hyperthyroïdies par les Rayons X* (Ann. de Méd., t. XXXVIII, N° 2, juillet 1935, p. 117).
132. M. LABBE et GILBERT-DREYFUS : *Le Syndrome Basedowien et les Syndromes para-Basedowiens* (Journ. Méd. Français, t. XXII, N° 3, mars 1934, p. 92).
— *Thérapeutique au syndrome sympathique para-Basedowien* (Journ. Méd. Français, t. XXII, N° 3, mars 1934, p. 109).
133. M. LABBE, R. BOULIN, P. UHRY et ANTONELLI : *Syndrome Basedowien et Encéphalopathie infantile* (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 29-VI-34, in Bulletin du 13-VII-34, p. 1283).
134. M. LABBE et JUSTIN-BESANÇON : *L'Exophtalmie des acromégales* (Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 5-VII-35, p. 221). — *Echos de la Médecine*, N° 17, 10-IX-35).
135. LAHEY (Boston Med. et Surg., 1925, t. CXCHII, p. 487).
136. LANDSTROM : *Über Morbus Basedowi* (Medizinisches Arch., Stockholm, 1907).
137. LANGERON (Journ. de Méd. et Chir. pratiques, 27-IX-34).

138. F. W. LAPP : *Valeur clinique de la di-iodo-tyrosine* (Med. Klin., N° VI, 9-II-34).
139. LE DENTU et P. DELBET : *Traité de Chirurgie* (t. 19-20, p. 380).
140. LEGRAS DE VAUBERCY : *Les symptômes oculaires unilatéraux dans le Goitre exophtalmique* (Thèse Lyon, 1909).
141. G. LEMOINE : *Le problème du traitement par thyroïdectomie ou sympathectomie cervicale* (Arch. Franco-Belges de Chir., septembre 1928, p. 776).
142. LENORMANT et DELORE (Rapport. au XXIII^e Congrès de Chirurgie, Paris, 1910).
143. Max LEVY et GALLY (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 28-II-36).
144. Mlle Jeanne LEVY (C.R. Soc. Biol., 1933, t. 114, p. 971).
145. Mlle J. LEVY, JUSTIN-BESANÇON et Mlle D. KOHLER : *Remarques sur la constitution chimique des sympatholytiques* (3^e Réunion de l'Association des Physiologistes, Nancy, 23-V-34).
— *Influence du pH et de la Réserve alcaline sur la production et la rétrocession de l'exophtalmie expérimentale* (C.R. Soc. Biologie, 4-VII-36).
146. Mlle J. LEVY, Mlle D. KOHLER et L. JUSTIN-BESANÇON : *Rapport entre la constitution de quelques amino-ethers-oxydes et leur action pharmacodynamique* (C.R. Acad. Sciences, 14-I-35, p. 259; séance du 7-I-35).
147. Mlle J. LEVY et JUSTIN-BESANÇON : *Les Sympatholytiques en thérapeutique expérimentale* (Journ. Méd. Français, t. XXV, N° 11, novembre 1936, p. 366).
148. LEWIS : *Ocular signs of exophtalmic goiter* (Med. Journ. Australy Sup., août 1927, p. 47).
149. L. LOCH et H. FRIEDMAN : *Exophtalmos produced by injections of acid extract of anterior pituitary gland of cattle* (Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 29-II-32, p. 648).
150. M. LOPER et L. MICHAUX : *L'Influence des affections digestives dans le déterminisme et l'évolution de certaines maladies du système nerveux* (P.M., N° 9 30-I-37, p. 155).
151. LUCIEN et PARISOT : *La persistance du thymus dans la Maladie de Basedow ; son rôle dans la pathogénie de cette affection* (Rev. Méd. de l'Est, 1909, XLI, p. 273).

M

152. P. MAISIN et Collab. : *Traitement des hyperthyroïdies par la Roentgenthérapie et la Curiéthérapie* (Rev. Belge Sciences Méd., 3, N° 7, 1931).
153. MANOILOFF : *Nouvelles recherches sur la différenciation du système nerveux et en particulier du vague et du sympathique par voie chimique* (Wien. Klin. Woch., An. 49, t. 50, 11-XII-36, p. 1524).
154. MARANON : *Le Réflexe oculo-cardiaque dans l'hyperthyroïdisme* (Bull. Soc. Esp. de Biologia, Barcelona, 1916, VI, p. 99).
— *Traitement du syndrome de Basedow* (Rev. Méd. 1921, XI, p. 248).

155. MARANON et CARASCO : *Sur la valeur clinique de la détermination du Métabolisme de Base* (Ann. de Méd., 1923, XIII, p. 124).
 156. D. MARINE et S. H. ROSEN : *Reproduction expérimentale de l'exophtalmie de la Maladie de Basedow* (The Amer. Journ. of the Med. Science, t. 188, N° 5, novembre 1934, in P.M. Rev. des Journ., N° 35, 1-5-35, p. 102).
 157. P. MARTIN : *Etude de la thyroxine synthétique et de son emploi thérapeutique* (Thèse Paris, 1931).
 158. MATUSSOF : *Basedow's eye protrusion* (Vestnik Khir, N° 75, 1931, p. 24).
 159. MAYO : *Les formes cliniques des endosymphathoses vaso-motrices* (Journ. Méd. Français, t. XXV, N° 11, novembre 1936, p. 379).
 160. MAYO et PLUMMER : *La Glande thyroïde* (1926).
 161. J. MEILLERE et J. BREHANT (Journ. de Chir., t. 46, N° 5, 727).
 162. M. et E. MELLANBY : *The experimental production of thyroid hyperplasia in dogs* (Proc. Physiol. Soc., London, 1921).
 163. MERLE, PETIT et PRELLE (Revue Française d'Endocrinologie, juin 1935).
 164. H. R. MILLER et H. TAUB : *Production d'exophtalmie chez le lapin au moyen du sulfate d'oxy-quinoline* (Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 1935, 32, 1307).
 165. MOORHEAD : *Unilateral exophtalmos following administration of thyroid extract* (Britisch Med. Journ., mars 1931).
 166. MORAX (Bull. Soc. Ophtalmologie, 1926, p. 69).
 167. MOREAU : *Traitement chirurgical du goître exophtalmique* (Soc. Belge de Chir., 26-6-26).
— *Insuffisance de l'hémithyroidectomie pour goître exophtalmique* (Bruxelles-Médical, 1927, p. 799).
 168. MUGGIA : *Il gozzo endemico; rassegna sull'eziologia, la patogenesi e la cura* (Med. Ital., Milano, 1923, IV, p. 317).
 169. MÜLLER : *Le traitement de la Maladie de Basedow par l'ergotamine* (Münch. Med. Woch., N° 45, 10-XI-33).
 170. MYERS : *An unusual condition of one eye in a case of exophtalmic goiter* (Proc. Royal Soc. Med. of London, 1923, XVII, 13).
- N
171. NAFFZIGER et JONES : *Surgical treatment of progressive exophtalmos following thyroidectomy* (Ann. Surg. 94, octobre 1931, p. 582. — J.A.M.A., 99, 20-VIII-32, p. 638).
— *Progressive exophtalmos following thyroidectomy; its pathology and treatment* (Tr. AM. S.A., 49, 1931, p. 168).
 172. NOBLE et CHEN : *Thevetin dans la thyrotoxicose* (The Amer. Journ. of the Medical Sciences, vol. 192, N° 5, novembre 1936, p. 639).

O

173. OHLEMANN : *Des troubles oculaires du goître exophtalmique* (Arch. Für Augench., t. LXVI, avril 1910, p. 43).

P

174. PANAS : *Traité des maladies des yeux* (t. 2, p. 407).
 175. PANEBAKER : *The history of Goiter* (Med. Life New York, XXXIII, 1925, p. 97).
 176. PARHON : *Leçon inaugurale* (Rev. Biol. Appliquée, juin 1934).
 177. PARHON, KRÉINDLER et SCHACHTER : *Ophtalmoplégie au cours de la Maladie de Basedow* (Paris-Médical, N° 13, 28-III-36).
 178. PARISOT : *Conceptions nouvelles sur la pathogénie des goîtres exophtalmiques* (Journ. Méd. Français, 1913, VII, p. 93).
 179. PASTORIZA : *Le tremblement des globes oculaires dans la Maladie de Basedow* (Thèse Paris, 1931).
 180. PEMBERTON et SAGER : *Unilateral exophtalmos in exophtalmic goiter* (Surg. Clin. North America, décembre 1927).
 181. PERMETTI : *Action de l'ergotamine dans la Maladie de Basedow* (Riforma Medica, t. XLV, N° 37, 14-IX-29).
 182. PEYCELON : *Traitement chirurgical de la Maladie de Basedow* (Thèse, Lyon, 1929).
 183. PONCELET : *Le traitement de la Maladie de Basedow par le Tartrate d'Ergotamine* (Thèse, Lyon, 1928).
 184. PORTER : *Résultats éloignés de la thyroïdectomie pour Maladie de Basedow* (Surg. Gyn. Obst., mai 1923, N° 5, p. 621).

Q

185. DE QUERVAIN : *Le Goître* (Genève, 1923).
 — *Quelques questions sur la physiologie de la thyroïde; à propos de la pathologie de cette glande* (Ergenhnisse der physiologie, München, 1925, XXIV, p. 701).

R

186. RAAB : *Apparition d'une Maladie de Basedow après intoxication par l'Oxyde de Carbone* (Wien. Klin. Woch., 7-XII-34).
 187. RADOVICI, RADOSLAV et SAVULESCO : *Goître Basedowien, avec exophtalmie unilatérale* (Rev. d'Oto-Neuro-Ophtalmo., mai 1928).
 188. RAFFO, LUGONES et MORENO : *Bocio exoftalmico simpatico* (El día medica, Buenos-Ayres, 27-1-36).
 189. RAYMOND-HAMET : *La Corynanthine* (Progrès Médical, 12-1-35, N° 2, p. 54).

190. READ : *Le Goitre Exophtalmique* (The Journ. of the Amer. Med. Assoc., LXXIII, 1924, p. 1963).
— *Pronostic du Goitre Exophtalmique* (The Amer. Journ. of the Med. Sciences, 1925, CLXXI, p. 227).
191. RECHOU et WANGERMETZ : *Roentgentherapie des Hyperthyroidies* (La Médecine, juin 1932).
192. REINERS : *Unilateral exophtalmos in exophtalmic goiter* (Münch. Med. Woch., janvier 1931).
193. G. RENARD : *Les Symptômes oculaires de la Maladie de Basedow* (L'Hôpital, N° 331, mars 1933 B, p. 207).
194. RENDU : *Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales* (t. 45, p. 554).
195. RICHE : *Goitre Exophtalmique* (Thèse Paris, 1896).
196. RISAK : *Origine cérébrale du Basedow* (Zeitsch für Klin. Med., t. 127, 24-V-34, p. 96).
197. R. RIVOIRE : *Les Corrélations hypophyso-endocriniennes* (P.M., N° 75, 19-IX-34).
198. ROGER, BREMOND et DENIZET : *Syndrome d'excitation du sympathique cervical droit (exophtalmie avec mydriase unilatérale) au cours d'un goitre Basedowien à prédominance unilatérale* (Revue d'Oto-Neuro-Ophthalmo., juillet 1927).
199. ROGER, SEDAN et PITOT : *Le Ptosis sympathique; ptosis accentué et syndrome de Claude Bernard-Horner en voie de Basedowification* (Marseille-Médical, 5-XI-30).
200. ROGERS : *Traitement de la Maladie de Graves par la ligature* (The British Medical Journ., 1926, p. 561).
201. ROLLET : *L'Exophtalmie* (Journ. Méd. Lyon, 1924, p. 147).
202. ROLLET et COLBRAT : *Complications cornéennes du Goitre Exophtalmique* (Lyon Méd., 1925, p. 768).
203. ROUSSY et CORNIL : *Maladie de Basedow et Goitre Exophtalmique. Quelques considérations sur l'anatomie et la physiologie pathologiques du Goitre Exophtalmique* (Bull. Méd., 27-XI-20, p. 1057).
204. ROUSSY, HUGUENIN et WELTI : *Structure histologique de la thyroïde restante après guérison de la Maladie de Basedow par la thyroïdectomie subtotale* (Soc. Anat., 3-V-34) et (Ann. d'Anaph. Méd. Chir., N°6, juin 1934, p. 555).
205. ROUSSY et MOSINGER : *Journées Médicales Belges* (in P. M., N° 76, 21-IX-35).
— *Les Corrélations anatomiques et physiologiques de l'hypothalamus et de l'hypophyse* (Bruxelles Médical, 12-I-36, N° 11, p. 381).
— *Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique du système neuro-végétatif* (P. M., N° 23, 20-III-37, p. 435).
206. RUEDMANN : *Eyes changes accompanying hyperthyroidism* (Ohio State Méd. Journ., avril 1930).

S

207. SAINTON : *Les Formes cliniques du syndrome de Basedow* (Journ. Méd. Français, 1913, VI, p. 102).
 — *Le Réflexe oculo-cardiaque dans la Maladie de Basedow* (Bull. Méd. N° 60, 30-VII-13, p. 701).
 — *Les signes oculo-palpébraux des syndromes Basedowiens* (Paris Médical N° 41, 12-X-29, p. 309).
 — *Les Traitements médicaux du Goitre Exophtalmique* (Paris 1934).
 — (Annales de Thérapie Biologique, 1934 à 1935).
 — (Paris Médical, 6-VII-35).
 — *L'exploration de la glande thyroïde dans la pratique courante* (Bull. Méd. N° 44, 31-X-36, p. 717).
 — *Quelques considérations sur l'emploi des tests biologiques dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie* (Gaz. Méd. France, 1-I-37).
208. SAINTON et PEYNET : *Dystrophies et dyschromies du système pileux dans le goitre exophtalmique* (Bull. Soc. Méd. Hop. Paris, 1926).
209. SAINTON et D. HESSE : *La Transformation d'un Myxoedème typique en goitre exophtalmique par la sommation thyroxino-adrénalique* (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N° 34, 4-XII-31, p. 1856).
210. SAINTON et A. DELAUNEY : *Exophtalmie expérimentale. Effets comparés de l'anesthésie au chloroforme et à l'éther chez les animaux thyroïnés. Etude expérimentale sur le rat* (Soc. Biol., 20-VI-36, t. CXXII, N° 22, p. 729).
211. SALMON : *Revue française d'Endocrinologie* (avril 1935).
212. SATTTLER : *Concurrence of glaucoma and exophtalmic goiter indicating that both are due to disturbances in sympathetic innervation* (Deut. Med. Woch., septembre 1930).
213. SCALINEI : *Sulla patogenesi dell'esoftalmo del morbo di Flajani Basedow* (Morgagni, août 1926).
214. SCHAEFFER : *Les Etats spasmodiques ou hypertoniques du releveur de la paupière supérieure dans les lésions cérébrales en foyer* (P. M., N° 72, 7-IX-35, p. 1393).
215. R. C. SCHAW : *Cervical sympathetic audits relations to thyroid gland* (Brit. Med. Journ., 16-III-29, p. 495).
216. Mme SCHIFF-WERTHEIMER et JUSTIN-BESANÇON : *La diplopie dans les exophtalmies Basedowiennes* (Sté Française d'Ophthalmologie, 1936).
217. J. SEDAN : *Le Syndrome exophtalmique* (Prat. Méd. Française, 1921, p. 1117).
 — *Hémorragies récidivantes du vitré chez une Basedowienne* (Marseille Méd., 15-I-29).
218. J. SEDILLOT : *Pathogénie du Goitre et de l'Exophtalmie* (la Méd. Int., N° 10, Oct. 1931, p. 365).
219. SEGALL et MEANS : *Les effets de l'iode dans le goitre exophtalmique* (Arch. of Internat. Méd., 1924, XXXIV, p. 355).

- *Résultats immédiats de la thyroïdectomie subtotale* (Arch. of Surg., 1924, VIII, p. 176).
220. W. S. SEHMISCH : *Tuberculose du corps thyroïde et Maladie de Basedow* (Deut. Zeit. für Chîr., octobre 1934).
221. M. SENDRAIL : *L'étude des tests dans les syndromes Basedowiens et para-Basedowiens* (Journ. Méd. Français, t. XXII, N° 3, mars 1934, p. 101).
222. S. de SEZE : *Le domaine des sympathomimétiques en thérapeutique* (le Journ. Méd. Français, t. XXV, N° 11, novembre 1936, p. 371).
223. SICARD et HAGUENEAU : *Goître exophtalmique; système sympathique cervical et strié* (Rev. Neur. Paris, t. 2, novembre 1925, p. 605).
224. J. SLOSSE (Journées Médicales Belges de Bruxelles, 1935, in P. M., N° 76, 21-IX-35).
225. SLUYS : *Indications et contr'indications de la radiothérapie dans les hyperthyroïdies* (Journ. Méd. Paris, 9-VI-32).
226. P. SOULIE : *Le rôle des perturbations vago-sympathiques dans les accidents cardiaques, dans l'exophtalmie de la Maladie de Basedow et des syndromes para-Basedowiens* (Thèse Paris 1932).
227. SOUQUES : In *Traité de Médecine* de MM. Roger, Vidal et Teissier (t. VIII, p. 191).
228. H. STEVENIN : *Le diagnostic des formes frustes de la Maladie de Basedow* (Paris Médical, N° 28, 2-VII-32, p. 37).
229. STEVENS : *Progredienter exophtalmus nach Basedow operation uber Beziehungen zwischen thyroïdea und hypophyse* (Ztschr. f. Augenh., septembre 1931, p. 137).
230. SUKER : *Similar eye signs and symptoms in exophtalmic goiter and encephalitic lethargia. Clinical observation and etiological suggestion* (J. Iowa. Med. Soc., décembre 1930).
231. SYLVAIN-BLONDIN : *Thérapeutique de la Maladie de Basedow* (Thèse Paris 1930).
232. SYLVAIN-BLONDIN et P. SOULIE : *Cœur et glande thyroïde. Les troubles du rythme cardiaque. La Chirurgie de l'asystolie Basedowienne* (Gaz. Méd. de France, 15-II-37).

T

233. F. TERRIEN : *Valeur sémeiologique de l'exophtalmie* (Paris Médical, 1922, XLIII, p. 33).
— *L'Exophtalmie de la Maladie de Basedow* (Progrès Médical, N° 21, 25-V-35, p. 877).
234. H. M. THOMAS junior et A. C. WOODS : *Exophtalmie progressive suivant la thyroïdectomie* (Bull. of the Johns Hopkins Hospital of Baltimore, t. 59, N° 2, août 1936, p. 99).
235. J. H. TILLERY : *Exophtalmos. The mecanism of its production in exophtalmic goiter* (Am. Surg. Philadelphia, 1926, p. 647).
236. A. TOURNAY : *Le système nerveux végétatif agent de liaison et de régulation* (Journ. Méd. Français, t. XXV, N° 11, novembre 1936, p. 389).

237. TROELL : *Résultats éloignés de la thyroïdectomie pour Goitre Exophtalmique* (Arch. Für Klin. Chir., 16-IX-27, p. 329).
 — *Traitement de la Maladie de Basedow* (Acta Chirurgica Scandinavica, t. LXVI, fasc. 11, 30-V-30).
238. TROUSSEAU : *Cliniques de l'Hôtel-Dieu* (t. 2, p. 458).

U

239. UCKO (Paris Médical, 26-V-34).
240. C. I. URECHIA et Mme RETEZEANU : *Dosage de quelques substances dans l'exophtalmie expérimentale* (C. R. Soc. Biol. de Cluj., t. 113, N° 19, 16-III-33, p. 323).
241. P. UHRY : *Traitement de l'asystolie Basedowienne* (Science Médicale Pratique, 1937, p. 34).

V

242. VAQUEZ et DIMITRACIF : *Epreuve de l'adrénaline ou épreuve de Goëtsh dans les affections du corps thyroïde* (Arch. Mal. du Cœur, 1923, XVI, p. 414).
243. H. VIALLEFONT : *L'œil et les glandes endocrines* (Montpellier Médical, An. 79, N° 4, novembre 1936).
244. H. VIALLEFONT et R. LAFON : *Origine diencéphalomésencéphalique des signes oculaires de la Maladie de Basedow* (Ann. d'Oculistique, t. 171, juin 1934, p. 495).
245. VIANNEY : *Deux cas de Maladie de Basedow traités par la résection du sympathique cervical* (Loire Médicale, 1925, p. 183).

W

246. G. WEIL et DUHAMEL : *Du larmolement dans le Basedow* (Strasbourg Médical, N° 13, 5-V-31, p. 251).
247. WEILL et NORDMANN (Annales d'Oculistique, juin 1926).
248. WELTI (Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques, 25-II-34, p. 128).
 — (Buil. Soc. de Thérapeutique, 10-IV-35).
249. WESCAMP et ALVAREZ (Revista Medica del Rosario, octobre 1935).

Z

250. ZAPPACASTA : *Données nouvelles sur la pathogénie de l'Exophtalmie Basedowienne* » (La Riforma Medica, 4-1-36).
251. ZELLA : *Lésions thyroïdiennes de l'alcoolisme* (Rivista di patologia nervosa e mentale, 1910, 15, fasc. 2).
252. ZIENLENSKI : *Troubles nerveux et système sympathique* (Polska gazeta Lekarska., An. 15, N° 49, 29-II-36).
253. Z... : *Nouvelles recherches sur le traitement de l'exophtalmie Basedowienne par l'Yohimbine* (Revue Thérapeutique des Alcaloïdes, N° 4, avril 1934, p. 113).

